

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie  
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. N. Hosten  
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Langzeitergebnisse und beeinflussende Faktoren nach der Laserinduzierten Thermotherapie  
(LITT) hepatischer Metastasen kolorektaler Karzinome

Inaugural – Dissertation  
Zur  
Erlangung des akademischen  
Grades  
Doktor der Naturwissenschaften in der Medizin  
(Dr. med.)  
der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Greifswald  
2018

**vorgelegt von:**

Janina Proksch

Dekan: Prof. Dr. Univ.- Prof. Dr. rer. nat. M. P. Baur

1. Gutachter: PD Dr. Michael Kirsch

2. Gutachter: Prof. Dr. Christian Stroszczynski

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum 6.0.61 Radiologie/ Röntgen

Tag der Disputation: 15.10.2019

## **Abkürzungsverzeichnis**

### **1. Einleitung**

- 1.1 Einführung
- 1.2 Epidemiologische Hintergründe
- 1.3 Schwerpunktthema Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

### **2. Fragestellung und Hypothesen**

### **3. Methoden**

- 3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien
- 3.2. Technische Hintergründe
- 3.3 Exemplarische Durchführung einer LITT
- 3.4 Statistische Auswertungen

### **4. Ergebnisse**

- 4.1. Überlebenszeitanalyse
  - 4.1.1 Allgemeines zum Gesamtüberleben
- 4.2 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit
  - 4.2.1 Die Komorbiditäten
  - 4.2.2 Der zeitliche Verlauf der Metastasierung
  - 4.2.3 Die Rolle der extrahepatischen Metastasierung
- 4.3 Verfahrensbezogene Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit
  - 4.3.1 Die Anzahl der verwendeten Applikatoren
  - 4.3.2. Die angewendete Wattzahl
  - 4.3.3 Die Gesamtmenge der Behandlungen via LITT
  - 4.3.4 Die Vollständigkeit der LITT
  - 4.3.5 Das Vorhandensein von Komplikationen
- 4.4 Mortalitätsrate

## **5. Diskussion**

5.1 Die Stellung der LITT innerhalb der Therapie von Metastasen kolorektaler Karzinome

5.2 Beurteilungen der Wichtung der Einflussfaktoren

5.3 Überlebenszeitanalysen im Vergleich

5.4 Kritische Bewertungen der Arbeit

5.5 Schlussfolgerungen

## **6. Zusammenfassung**

## **7. Literatur**

## **8. Anhänge**

8.1. Bildanhang

8.2. Danksagung

## Abkürzungsverzeichnis

- Abb. - Abbildung
- ASA - Klassifikation- Klassifikation der American Society of Anaesthesiology
- CD 3 + - Cluster of Differentiation 3 positive T- Zellen
- CD 4 + - Cluster of Differentiation 4 positive T- Zellen
- CD 8 + - Cluster of Differentiation 8 positive T- Zellen
- CT - Computertomografie
- 2 D - zweidimensional
- F - Farad, Einheit der elektrischen Kapazität
- Gd- DTPA - Gadopentetat- Dimeglumin
- GmbH - Gesellschaft mit beschränkter Haftung
- LITT - Laser- Induzierte Thermotheapie
- MCP - Metoclopramid
- MRT - Magnetresonanztomografie
- MWA - Mikrowellenablation
- NaCl- Lösung - Natrium- Chlorid- Lösung
- ND: YAG. Laser- Laser in dem Neodym- Ionen in Yttrium- Aluminium Kristallen emittiert werden
- RFA - Radio- Frequenz- Ablation
- s. - siehe
- UdSSR - Union der Sozialistischen Sowjetrepubliken
- USA- United States of America

# **1. Einleitung**

## **1.1 Einführung**

Nahezu seit Beginn der praktischen Anwendungsmöglichkeit werden Laser in der Medizin eingesetzt. Laut Einstein handelt es sich bei dem Wort LASER um ein Akronym, welches sich aus den Worten „Light Amplification by Stimulated Emission Of Radiation“, also „Lichtverstärkung durch induzierte Emission von Strahlung“, zusammensetzt (1).

Der Grundstein für den Einsatz von Lasern wurde 1954 von Townes gelegt, indem er einen MASER entwickelte. Hierbei handelte es sich zunächst noch um einen Verstärker von Mikrowellen. Er bildete die Grundlage für die Entwicklung der Nutzbarmachung optischen Lichtes in Form des Lasers. Dazu veröffentlichten nahezu zeitgleich im Jahre 1958 einerseits Basov und Prokhorov (UdSSR), sowie Schawlow und Townes (USA) ihre Theorien. Zur medizinischen Behandlung wurde erstmals 1961 ein Rubinlaser durch Campbell in der Ophthalmologie eingesetzt. Im Jahr 1983 beschrieb Brown (2) erstmalig den Einsatz von Lasern im Rahmen einer LITT. Seither gewann dieses Prinzip der Intervention, gestützt durch die Ergebnisse zahlreicher Publikationen, mehr und mehr an Bedeutung. Daher werde ich im Rahmen der Einleitung unter dem Punkt 1.3 näher auf die Wirkungsweise der LITT im Gewebe, sowie die Durchführung der LITT (s. Methodik), eingehen.

Gleichzeitig ist festzuhalten, dass die Behandlung von Metastasen kolorektaler Tumoren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. Hierbei steht gemäß den heutigen ethischen Ansprüchen nicht mehr nur die Verlängerung des Überlebens, sondern auch eine Verbesserung der Lebensqualität, im Fokus. Um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, wurde es daher nötig, Verfahren zu entwickeln, welche einerseits einen maximalen kurativen Erfolg aufweisen, andererseits möglichst minimal invasiv durchführbar und somit als weniger belastend vom Patienten wahrgenommen werden. Neben der LITT existieren somit weitere thermische Verfahren, wie beispielsweise die Radiofrequenzablation (RFA), die Kryoablation oder die Mikrowellenablation. Das Outcome einiger dieser Verfahren werde ich im Rahmen dieser Arbeit mit dem der LITT vergleichen.

## 1.2 Epidemiologische Hintergründe

Um die besondere Bedeutung der Behandlung hepatischer Metastasen kolorektaler Karzinome zu verdeutlichen, möchte ich nun einige Worte über epidemiologische Hintergründe verlieren. In einer Publikation von Manfredi et al. (3), aus dem Jahr 2006, wurde beschrieben, dass 13 463 Patienten ein neu diagnostiziertes Kolorektales Karzinom aufwiesen. Die Rate der dabei synchron auftretenden Metastasen betrug 14,5 %, was einer Fallzahl von 1 953 Patienten entspricht. Die Inzidenz wurde mit 7,6 % auf 100 000 Männer und 3,7 % auf 100 000 Frauen angegeben.

Zum Vergleich gab die Arbeitsgruppe um Kune 1990 einen Anteil synchroner Metastasen bei der australischen Bevölkerung von 19,4 % an (4).

Insgesamt wurde in der Publikation von Manfredi et al. (3) besonders die Abhängigkeit der Überlebensrate von der Therapie, dem Zeitpunkt der Diagnose und dem Alter der Patienten deutlich. Im weitesten Sinne gehört zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch die Frage nach synchroner oder metachroner Metastasierung.

So konnten Arbeitsgruppen um Leporrier (5), Manfredi (3) und Stangl (6) relativ übereinstimmend zeigen, dass zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein Viertel der Patienten mit Kolorektalen Tumoren hepatische Filiae aufweisen und ungefähr die Hälfte im Verlauf eine hepatische Metastasierung aufweisen wird.

Ferlay et al. (7) verwiesen darauf, dass die Inzidenz Kolorektaler Karzinome in Europa 436 000 beträgt und der Anteil der daran Verstorbenen bei 212 000 liegt.

Siegel et al. beschrieben 2012, dass Kolorektale Tumoren die dritthöchste Inzidenz aller Tumorerkrankungen in den USA aufwiesen, und die Todesrate gleichzeitig ebenfalls am dritthöchsten wäre. Es wurden hier 143 460 neue Erkrankungsfälle mit einem Anteil von 51 690 daran Verstorbenen beschrieben (8).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Behandlung hepatischer Filiae kolorektaler Primärtumoren. Hepatische Filiae wurden ausgewählt, da es sich bei ca. 95% der malignen Tumoren der Leber um Metastasen handelt (9). Dieser hohe Anteil ist durch die doppelte Blutversorgung der Leber bedingt. Dadurch kommt es zu einem außergewöhnlich hohen Blutfluss, was die hämatogene Metastasierung begünstigt. Zusätzlich kommt den Kupffer-Zellen der Leber im Stoffwechsel des Körpers eine Filterfunktion zu. Auch dies begünstigt die Absiedlung von Metastasen in die Leber.

Weiterhin beschreibt die Literatur (10), dass bei ungefähr 30 % aller Tumoren hepatische Filiae zu finden wären. Besonders häufig sind die Primärtumoren dabei Tumoren des Gastro-

Intestinal- Traktes einschließlich des Ösophagus und des Pankreas, der Mamma, der Pulmo oder Maligne Melanome.

All diese Zahlen verdeutlichen eine steigende Tendenz bei den Neuerkrankungen und damit die Dringlichkeit bestehende Interventionsmöglichkeiten zu verbessern und neue Möglichkeiten zu erforschen, um die Behandlung weiter zu optimieren.

Gleichzeitig wird die herausragende Stellung der Leber als zentrales Stoffwechselorgan und damit ihre Bedeutung in der Tumorthherapie deutlich.

So konnte Nöckler et al. (11) zeigen, dass der Anteil onkologischer Todesfälle durch kolorektale Karzinome bei 14 bis 15 % liegt. Einen besonderen Einfluss auf die Todesrate hatte dabei das Vorhandensein von synchronen Metastasen.

Auf Grund dieser Tatsachen möchte ich mich in der folgenden Arbeit näher mit den Zusammenhängen zwischen der Überlebenszeit nach einer Intervention (LITT) hepatischer Metastasen kolorektaler Karzinome und den unterschiedlichsten potenziellen Einflussfaktoren darauf beschäftigen.



### 1.3 Schwerpunktthema Laserinduzierte Thermotherapie

In der folgenden Auswertung einer retrospektiven Studie wurden Langzeitergebnisse und Komplikationsraten durchgeführter Laser- Induzierter Thermotherapien (LITT) betrachtet. Um die Ergebnisse im Kontext verständlicher zu machen, möchte ich im Folgenden näher auf das Prinzip der LITT eingehen.

Bei der LITT handelt es sich um ein hyperthermes Ablationsverfahren. Energie wird in Form eines Lasers in Gewebe eingebracht, die Strahlung wird absorbiert und es entsteht Wärme. Technisch entscheidende Faktoren stellen dabei die pro Volumen applizierte Leistung und die Dauer der applizierten Energie dar. Gleichzeitig ist die Absorption im Gewebe abhängig von der jeweiligen Art des Gewebes, also seiner spezifischen Leitfähigkeit **(12)** und der Wellenlänge des applizierten Lichtes. Bestimmend für den Erfolg einer LITT sind zudem die optischen Parameter der verwendeten Systeme (s. 3.2) **(13)**. Nach dem Lambert- Beerschen Gesetz gilt, dass, je tiefer eine Strahlung in ein Gewebe eindringt, desto mehr die absorbierte Strahlungsmenge abnimmt **(14)**. Aus diesem Grund wurden spezielle Applikatoren entwickelt, welche die Strahlung in das Gewebe einbringen (Details s. 3.2).

Um exemplarisch den Grundaufbau einer solchen LITT zu verdeutlichen sei ein selbst angefertigtes Schema (Abbildung 1) eingefügt.

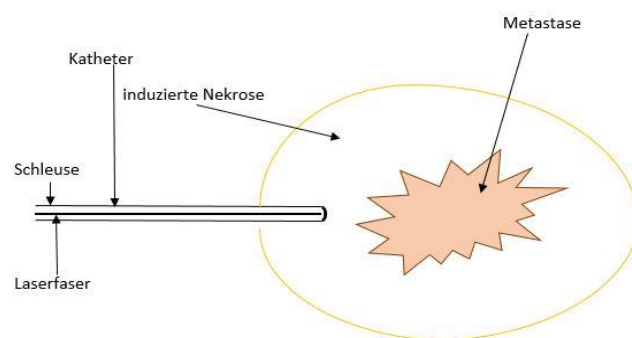


Abbildung 1: schematische Darstellung eines in ein Gewebe eingebrachten Laserapplikators mit Darstellung der, die Metastase umfassenden, postinterventionellen Nekrose  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte schematische Darstellung)

Wie im Schema zu erkennen ist, wird Energie in das Gewebe mit Hilfe der Laserfaser eingebracht und es wird eine Nekrose induziert, welche optimalerweise die Metastase einschließt. Zusätzlich soll hier auf die Auswirkung von höheren Temperaturen auf biologische

Gewebe eingegangen werden. Hierbei soll ein selbst erstelltes Schema unterstützend bei der Erklärung wirken.

Bis zu einer Temperatur von 40° C kommt es zu keinen irreversiblen Schäden an den einzelnen Geweben oder Zellen. In einem Temperaturbereich von 40 – 45 °C wird die Wirkung intra- und extrazellulärer Enzyme aktiviert. Durch die Aktivierung der Enzyme kommt es zur Ausbildung von Poren innerhalb der Zellmembranen. Durch diese Vaporisation kommt es zum Austritt von Wasser ins Interstitium und damit zur Ausbildung von Ödemen. Wird die Temperatur weiter auf 60°C gesteigert, so führt dies zu einer Denaturierung vorhandener Proteine und damit zu deren irreversiblen Funktionsverlust. Ab 60°C kommt es zudem zur Koagulations- und Nekrosenbildung. Bei einer weiteren Erhöhung der Temperatur im Gewebe auf 80 °C denaturiert das im Gewebe vorhandene Kollagen. Daraus resultieren weitere Defekte der Zellmembranen. Ab 100 °C trocknet das Gewebe. Ab einer Temperatur von 150 °C karbonisiert es. Das soll bei der LITT verhindert werden, da durch Karbonisation die Wärmeleitfähigkeit des Gewebes gemindert und somit das Nekrosevolumen eingeschränkt wird. Um dies zu realisieren, kommen gekühlte Applikatorsysteme zum Einsatz. In der Lasermedizin, nicht jedoch bei LITT, werden häufig Temperaturen über 300 °C erreicht. Unter diesen Temperaturen kommt es zu einer Verdampfung des Gewebes, welche für elektrochirurgischen Resektionen genutzt werden kann (15). Die Abbildung 2 verdeutlicht die beschriebenen Fakten schematisch.

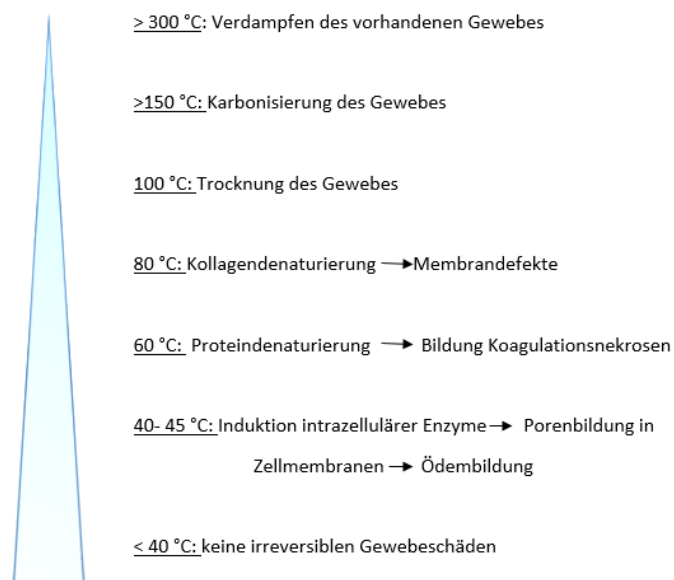


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Temperaturwirkung im Gewebe  
(Proksch J. 2018, selbsterstellte schematische Darstellung)

Germer et al. beschrieben die Auswirkungen der Verwendung unterschiedlicher Temperaturen bei LITT in der Behandlung von hepatischen Metastasen bei Chinchilla- Bastard- Kaninchen.

Im Zuge des Experimentes sollte die Frage geklärt werden, welche Temperatur nötig sei, um alle Tumorzellen vollständig zu abladien. Die Volumina der Tumoren und die Zeit wurden mit 600 s als identisch vorausgesetzt.

Die Ergebnisse zeigten, dass ab einer Temperatur von 55 °C eine Erhöhung der Temperatur an der Größe der Koagulationsnekrose wenig Effekt zeigte. Allerdings konnte histologisch nachgewiesen werden, dass lediglich ab Temperaturen über 60 °C eine vollständige Zerstörung aller Tumorzellen stattfand (16). Somit lässt sich sagen, dass die letzte Temperaturdifferenz von fünf Grad Celsius bei LITT nötig ist, um Tumorzellen vollständig zu zerstören. Weiterhin kann als bewiesen angenommen werden, dass das bildgebend detektierte Koagulationsvolumen ein Anhalt, aber kein stichhaltiger Beweis für die Vollständigkeit einer LITT ist (16).

Oftmals limitieren lokale oder systemische Rezidive die mittlere Überlebensdauer. Die von Germer et. al. publizierten histologischen Ergebnisse liefern Erklärungsansätze für die Entstehung von Lokalrezidiven hepatischer Metastasen. Nach Germer et. al. (16) können zwei Formen der Rezidive unterschieden werden. Zum einen handelt es sich um sogenannte extraläsionäre, und zum anderen um sogenannte intraläsionäre Rezidive. Zu extraläsionären Rezidiven kommt es, wenn in der Nähe von durch LITT nekrotischen Zellen noch vereinzelt vitale Tumorzellen außerhalb des Koagulationsbereiches zu finden sind. In diesem Fall ist die Koagulationsnekrose als unvollständig zu werten, da sie nicht den gesamten Bereich der Metastase einschließt. Dazu zählen alle Lokalrezidive, die am Rand des Ablationsareales auftreten. Die Zahl der extraläsionären Rezidive lässt sich durch Verwendung multipler, gekühlter, diffuser Applikatoren minimieren (17). Besagte Applikatoren wurden auch im Rahmen dieser Studie verwendet. Intraläsionäre Rezidive sind durch das Auftreten vitaler Tumorzellen innerhalb vollständig abladiert Gewebereiche gekennzeichnet und werden durch den sogenannten Heat- Sink- Effekt hervorgerufen. Bei dem Heat- Sink- Effekt handelt es sich um ein Phänomen, bei dem das fließende Blut eine Temperaturdifferenz durch Wärmeaustausch, in der Nähe von Gefäßen herbeiführt. Das Blut kühlt den Ablationsbereich und minimiert so die Wirkung der LITT. Eine Senkung der Rate intraläsionärer Rezidive kann über die gleichzeitige Anwendung gefäßembolisierender Maßnahmen erreicht werden (16). Die Abbildung 3 verdeutlicht schematisch den vorherig beschriebenen Zusammenhang zwischen Heat- Sink- Effekt und ursächlich zu Grunde liegendem Blutfluss in einem Blutgefäß.

Die Abbildung 4 verdeutlicht schematisch das Auftreten extraläsionärer Rezidive, wie sie von Germer et. al. (16) beschrieben wurden.

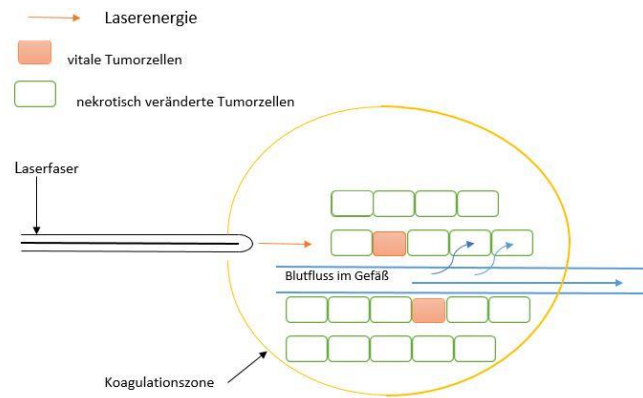


Abbildung 3: schematische Darstellung des Heat- Sink- Effektes  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte schematische Abbildung)

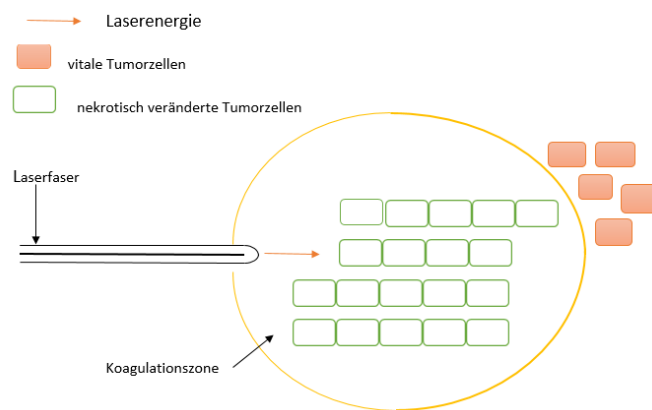


Abbildung 4: schematische Darstellung extraläsionärer Rezidive  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte schematische Abbildung)

Neben den beschriebenen thermischen Wirkungen im Gewebe konnte Vogl et al. bereits 2008 eine Aktivierung des unspezifischen Immunsystems nach Durchführung einer LITT feststellen. Hierbei wurden bei 11 mit LITT behandelten Patienten vor und nach der LITT Blutproben entnommen und auf Anwesenheit und die Höhe der Spiegel von Interferon- Gamma, CD 3+ -/ CD 4+-und CD 8+- T- Zellen untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass es durch die thermische Ausbildung der Nekrose zur Induktion einer Entzündung mit begleitender plasmazellulärer Gewebeeinfiltration kommt.

Diese Plasmazellen werden im Gewebe später zytolytisch aktiv und unterstützen den thermischen Effekt der LITT. Die Erhöhung der Spiegel konnte bis vier Wochen nach LITT gemessen werden **(18)**.

Die Indikationen für Durchführung der LITT sind nach Germer et. al. **(16)** folgende:

1. ein maximaler Durchmesser der zu abladiierenden Metastase von maximal fünf Zentimetern
2. eine maximale Metastasenzahl von fünf

„sowie nach Vogl et. al. **(19)**:

3. das Vorhandensein von Rezidivmetastasen
4. eine Ablehnung der Operation durch den Patienten
5. das Bestehen von Kontraindikationen für die Durchführung der Resektion

Basierend darauf konnten folgende Kontraindikationen formuliert werden **(16, 19)**:

1. das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen
2. bestehende Kontraindikationen gegen die Durchführung eines MRT
3. eine bestehende Insuffizienz der Leber mit Einschränkung der Reservekapazität
4. eine bestehende Thrombozytopenie
5. eine klinisch oder bildgebend diagnostizierte Thrombose der Pfortader
6. die vormalige Anlage einer biliodigestiven Anastomose

In der Vergangenheit wurde die LITT häufig als Verfahren beschrieben, welches in palliativer Intention durchgeführt wurde. Anhand der Daten von 45 Patienten die entweder einer LITT oder einer Resektion hepatischer Metastasen zugeführt wurden, konnten Oshowo et.al. zeigen, dass die Drei- Jahres- Überlebensrate in beiden Gruppen bei über 50 % lag ( $p > 0,05$ ). Dies ist umso bemerkenswerter, als dass die Ausgangsvoraussetzungen der Patienten, die einer LITT zugeführt wurden, schlechtere waren (z.B. existierten bereits Gefäßinfiltrationen oder das Vorhandensein extrahepatische Metastasen führt zum Ausschluss einer Resektion). In dieser Studie konnte jedoch auch gezeigt werden, dass die Letalität der Behandlung via LITT bei 0 % lag, wohingegen die Letalität nach Resektion mit fünf Prozent beziffert wurde **(20)**.

In einer Vielzahl weiterer Studien wurde die Einjahres-, Dreijahres- und Fünfjahres- Überlebensrate mit 94,2 %, 61,5 % und 29,2 % angegeben **(21, 22, 23, 24, 25, 26, 27)**.

In einer Studie von Vogl et. al. aus dem Jahr 2014 betrug die mittlere Überlebenszeit der Patienten 33,7 Monate. Im Vergleich dazu betrugen selbige bei Patienten, welche mit RFA behandelt wurden 33,2 Monate und bei mit MWA behandelten Patienten 29,5 Monate. Somit sicherte im Vergleich mit anderen lokal ablativen Verfahren die LITT das längste mittlere Überleben bei gleichzeitig geringster beobachteter Major- Komplikations- Rate (LITT: 0,1- 3,5 %; RFA: 4- 33%; MWA: 0- 19%) **(19)**.

In einer weiteren Studie von Vogl et. al. **(28)** wird die Fünfjahres- Überlebensrate nach Einsatz der LITT auf 37 % beziffert. Solbiati et. al. **(29)** berichten von einer Drei- Jahres- Überlebensrate von 46%.

Die Rate der postinterventionellen Mortalität wird durchweg als sehr niedrig beschrieben und beträgt in den meisten Fällen unter ein Prozent (29, 30, 31).

Es sollte also davon ausgegangen werden, dass die LITT zukünftig nicht mehr nur in palliativer, sondern auch in kurativer Intention angewendet werden kann.

Eine kurative Intention beinhaltet, dass die Ablation ähnliche Standards erfüllen muss, wie eine operative R0- Resektion. Zu diesen Anforderungen gehören, dass der maximal zu behandelnde Metastasendurchmesser nicht mehr als vier Zentimeter pro Metastase überschreiten darf, dass ein energetischer Sicherheitsabstand zwischen Metastase und dem Rand der Nekrose von allseits einem Zentimeter eingehalten werden sollte, dass moderne, gekühlte, diffuse Applikatorsysteme zum Einsatz kommen, dass das Monitoring der Intervention mit Hilfe modernster diagnostischer Schnittbildverfahren wie CT und MRT durchgeführt wird, dass Ablationen ausschließlich durch spezifisch geschultes Fachpersonal durchgeführt werden müssen, dass behandelte Patienten möglichst in prospektiv durchgeführte Studien eingeschlossen werden und dass die Entscheidung für die Durchführung einer LITT in einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Hinzuziehung von Chirurgen, Onkologen und Radiologen besprochen und festgelegt wird (16).

Obwohl bei dieser Studie keine kurative Intention zu Grunde lag, wurde die überwiegende Anzahl der Anforderungen eingehalten. Es existieren lediglich hinsichtlich des Metastasendurchmessers und dem Einschluss in prospektive Studien Abweichungen (s. 3.1).

In der im Folgenden ausgewerteten Studie soll es darum gehen, eventuell mögliche Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit von Patienten nach LITT zu identifizieren und aufzuzeigen. Auch soll hinterfragt werden, ob die in dieser Studie gemachten Ergebnisse vergleichbar mit denen anderen Arbeitsgruppen waren.

## 2. Fragestellung und Hypothesen

Im Rahmen der retrospektiv durchgeführten Auswertung sollte geklärt werden, welche Zeitspanne in Monaten das Langzeitüberleben der Patienten mit hepatisch metastasierten Kolorektalen Karzinomen nach einer Behandlung via Laserinduzierter Thermotherapie beträgt. Zusätzlich sollten Faktoren gefunden werden, die eventuell einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben könnten. Dabei wurden in veränderbare Faktoren, wie verwendete Applikatorenzahl, Applikatorenleistung und Zeit der erbrachten Leistung, sowie Gesamtmenge der Interventionen, und unveränderbare Faktoren unterschieden. Zu den unveränderbaren Faktoren zählen das Patientengeschlecht, die Art der Metastasierung hinsichtlich des zeitlichen Ablaufes, sowie die bestehenden Komorbiditäten der Patienten.

Theoretisch sollten morbidere Patienten mit entweder einer großen Anzahl an Metastasen, oder einer großen Metastase ein schlechteres Outcome zeigen, als Patienten ohne Komorbiditäten. Die Zahl der Applikatoren korreliert hier, wie vorherig beschrieben, mit der Größe der Metastase. Wenn es nun also zur Verwendung mehrerer Applikatoren innerhalb einer Intervention kommt, dann sollte das Gesamtüberleben bei dieser Patientengruppe verkürzt sein, gegenüber einer Patientengruppe mit der Verwendung von einem oder zwei Applikatoren.

Auch die innerhalb der LITT benötigte Laserleistung lässt Fragen offen. Einerseits ist die thermische Wirkung der Laser im Gewebe sehr gut bekannt, andererseits könnte aber auch davon ausgegangen werden, dass eine nur minimal über 14 Watt liegende Leistung auch mehr Tumorgewebe erfassen könnte und somit einen Überlebensvorteil bringt.

Ein weiterer zu untersuchender Zusammenhang besteht zwischen der Gesamtmenge der stattgehabten Interventionen und dem Gesamtüberleben. Es erscheint sinnvoll, dass ein Patient mit mehreren Metastasen auch mehrere Interventionen benötigt. In diesem Zusammenhang sollte man sich aber verdeutlichen, dass das Vorhandensein mehrerer Metastasen auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium schließen und somit eine geringere Überlebenszeit erwarten lässt. Andererseits müssen mehrere Interventionen erst erlebt werden, was voraussetzt, dass der Progress weniger schnell von statten geht, was sich nun wiederum auch positiv auf das Gesamtüberleben auswirken könnte.

Weiterhin war von Interesse ob und welchen Einfluss der Verlauf der Metastasierung auf das Gesamtüberleben hat. Es wäre zu erwarten, dass Patienten mit extrahepatische Metastasen kürzer leben als Patienten ohne extrahepatische Metastasen, da die Manifestation von Metastasen ein Gradmesser für den Progress des Tumorleidens darstellt und das Tumorleiden terminal lebenslimitierend wirkt.

Gleichzeitig stellte sich die Frage, welche Auswirkungen auf die Qualität des Ergebnisses es hat, wenn die LITT durch einen Behandler durchgeführt wird. Generell wäre in diesem Zusammenhang am ehesten zu erwarten, dass zum Ersten die Ergebnisse durch wenig interindividuelle Abweichungen gekennzeichnet sind und zum Zweiten müsste die Vergleichbarkeit des Outcomes besonders gut gegeben sein. Zusätzlich sollten die auftretenden Komplikationen bei den Patienten innerhalb der Studie generell ähnlich schwer geartet sein. Auch die Vergleichbarkeit mit anderen Publikationen galt es auf diese Zusammenhänge zu prüfen. So wurde abschließend die Hypothese aufgestellt, dass sich ein Überlebenszeitvorteil daraus ergibt, dass die Interventionen immer durch einen und denselben Behandler durchgeführt werden.



### **3. Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien**

In diese retrospektiv angelegte Studie wurden 119 Patienten eingeschlossen. Die ursprüngliche Größe der angestrebten Studienpopulation betrug 123 Patienten. Bei 4 Patienten konnten allerdings keine behandelnden Ärzte oder Kontaktdaten recherchiert und somit kein Sterbedatum ermittelt werden.

Betrachtet wurde bei der Abfrage die Überlebenszeit in Monaten nach durchgeführter LITT. Die Behandlungen via LITT fanden in einem Zeitraum von Juli 1997 bis Oktober 2013 im Klinikum der Ernst- Moritz- Arndt Universität, Abteilung Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie statt.

Vogl et al. (28) beschrieb in einer Publikation, dass es bestimmte Indikationen zur Durchführung einer LITT gibt. Zu diesen Indikationen zählen das Wiederauftreten von Lebermetastasen Kolorektaler Tumoren nach vorheriger Leberteilresektion, eine Verteilung der Metastasen auf beide Leberlappen oder primär nichtoperable Metastasen bedingt durch Lokalisation oder ein generell unzumutbar hohes Operationsrisiko, bedingt durch zum Beispiel Komorbiditäten. Auch Mensel et al. (32) beschreibt in seiner Publikation, dass bestimmte Kriterien definiert wurden, anhand derer entschieden wurde, dass Patienten eine LITT erhielten. Dazu zählten hier die kurative Behandlung des Primärtumors, ein aktives Blutgerinnungssystem, die Möglichkeit zur Mitarbeit des Patienten, sowie ein Mangel an Kontraindikationen zur Untersuchung im Magnetresonanztomographen.

Diese Studie orientierte sich an diesen Einschlusskriterien und erweiterte sie. Besonderer Wert wurde darauf gelegt, dass alle Patienten als Primärtumor ein bioptisch, bildmorphologisch oder klinisch sicher festgestelltes Kolorektales Karzinom hatten und die Metastasenbehandlung ausschließlich durch einen Behandler durchgeführt wurde. Dieser Fakt generiert eine bis dato einmalige Möglichkeit der genauen Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Zu den übernommenen Einschlusskriterien zählten die primär kurativ angestrebte Behandlung des Primärtumors, das Vorhandensein von Kontraindikationen einer möglichen Resektion, sowie der Wunsch oder das Einverständnis des Patienten. Die Entscheidung zur Durchführung einer LITT wurde im Vorfeld in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen. An diesen Tumorkonferenzen nahmen Chirurgen, Radiologen, Onkologen und Strahlentherapeuten teil und es wurden für jeden Patienten individuell mögliche Behandlungsoptionen besprochen.

Die Studie wurde mit dem Einverständnis der Greifswalder Ethikkommission durchgeführt.

Betreffend der Studienpopulation ist festzuhalten, dass 95 der 119 beobachteten Patienten männlich und 24 Patienten weiblich waren.

Das Patientenalter bei Durchführung der ersten LITT betrug im Median 70 Jahre (37- 83 Jahre). Die genaue Altersverteilung der Patienten bei erster LITT kann der folgenden Darstellung entnommen werden. Die Abbildung 5 zeigt, dass die Patienten ihrem Alter entsprechend in Untergruppen systematisiert wurden um eine übersichtlichere Darstellbarkeit zu gewährleisten.

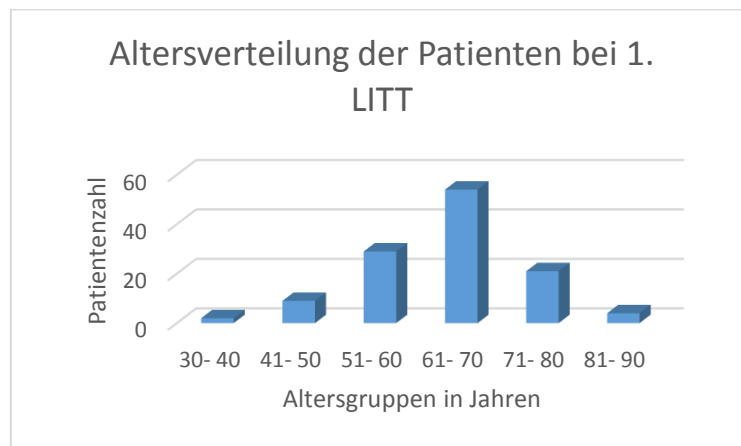


Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten bei erster LITT  
(Proksch J. 2018, selbst erstelltes Diagramm)

Wie hier ersichtlich, haben die meisten Patienten ein Alter zwischen 61 und 70 Jahren, gefolgt von Patienten mit einem Alter zwischen 51 und 60 Jahren, sowie Patienten zwischen 71 und 80 Jahren. Diese Verteilung entspricht in etwa der Altersverteilung des Auftretens Kolorektaler Karzinome.

Ein bereits beschriebenes Einschlusskriterium war das Vorhandensein eines Kolorektalen Primärtumors. Hierbei konnte hinsichtlich der Lokalisation festgestellt werden, dass 64 Patienten einen Primärtumor des Kolons aufwiesen, 47 Patienten den Primärtumor im Bereich des Rektums und 3 Tumoren primär am kolo- rektalen Übergang lokalisiert waren. Bei 5 Patienten konnte nicht detektiert werden, wo genau der Primärtumor lokalisiert war.

Die Arbeitsgruppe um Mensel et al. (32) geht in der Publikation darauf ein, dass durch dieses Verfahren auch zentral gelegene Tumoren gut behandelbar seien. Aus diesem Grunde wurde die Lokalisation der Metastase in der Leber dokumentiert. Hierbei zeigte sich folgende Verteilung.

Eine Lokalisation der Raumforderung ausschließlich im linken Leberlappen fand sich bei 11 Patienten (9,24 %), eine Raumforderung ausschließlich im rechten Leberlappen zeigte sich bei 54 Patienten (45,38 %). Raumforderungen im linken und rechten Leberlappen fanden sich bei 48 Patienten (40,34 %). Fünf Patienten (entsprechend 4,20 %) hatten eine Raumforderung im

linken und im rechten Leberlappen, sowie im Segment Eins der Leber. Nur ein Patient hatte Metastasen im Bereich des linken Leberlappens und des Segmentes Eins (0,84 %). Die genaue prozentuale Verteilung der Metastasen innerhalb der Leber wurde zur besseren Übersicht in der Abbildung 6 dargestellt.

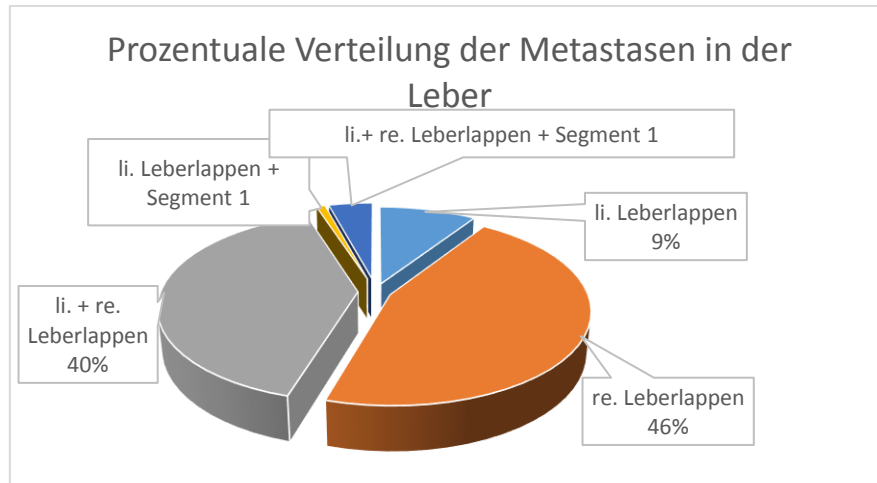


Abbildung 6: Die Prozentuale Verteilung der Metastasen in der Leber  
(Proksch J. 2018, selbst erstelltes Diagramm)

Wie bei der vorherigen Literaturrecherche zudem deutlich wurde, hängt das Überleben der Patienten vom zeitlichen Verlauf der Metastasierung ab. Hierbei werden synchrone und metachrone Metastasen unterschieden. Die Einteilung wurde bildgebend oder nach klinischer Manifestation vorgenommen. Insgesamt konnten bei 15 Patienten synchrone und bei weiteren 12 Personen metachrone Metastasen festgestellt werden. Bei den restlichen Patienten konnten keine Angaben dazu gefunden werden, da diese Patienten durch andere Institutionen zugewiesen wurden und das Staging primär außerhalb erfolgte. Vergleichbare Daten wurden von Nöckler et al (11) mit 38,6 % für das Auftreten synchroner und 61,4 % für das Auftreten metachroner Metastasen genannt.

Nach Beschluss der LITT in einer interdisziplinären Tumorkonferenz und Abstimmung mit dem Patienten wurden die Patienten der Studie zugeführt. Mit den jeweiligen Studienteilnehmern wurden mindestens 24 Stunden vor der geplanten Behandlung ein Aufklärungsgespräch über den Ablauf der Intervention, mögliche Risiken und Komplikationen, sowie über die Nachbehandlung geführt. Zu den aufgeführten Komplikationen zählen:

- Blutungen in die Bauchhöhle
- Galleleckage, bzw. die Bildung einer biliportalen Fistelung
- Abszessbildung
- Pneumothorax

- Schmerzen
- Darmperforation

Im Rahmen des Aufklärungsgespräches wurde zusätzlich eine ausführliche Anamnese hinsichtlich bestehender Vorerkrankungen und der bisherigen Therapie des Primärtumors durchgeführt. Zusammen mit den Patienten wurden die vorher angefertigten Schnittbilduntersuchungen angeschaut. Im Zuge dessen wurden nochmals die Kriterien für die Durchführbarkeit der LITT sorgfältig geprüft. Gleichzeitig erfolgte die Aufklärung des Patienten darüber, dass es sich bei diesem Verfahren um ein lokal ablatives Verfahren handelt, welches lediglich die Raumforderung in der Leber, nicht jedoch der generellen Tumorbehandlung dient. Es wurde zudem ausführlich darauf eingegangen, dass das Verfahren unter Lokalanästhesie stattfindet, was den Vorteil für den Patienten hat, dass sich der anschließende stationäre Aufenthalt stark verkürzen lässt.

Insgesamt bezieht sich die Auswertung der erhobenen Daten auf die Überlebenszeit in Monaten und potenzielle Einflussfaktoren darauf. Dabei wurde zwischen Einflussfaktoren, welche mit den Patienten assoziiert sind und Einflussfaktoren, welche behandlungsbedingt sind.

Die Abfrage der Überlebenszeit wurde am 11.03.2016 beendet. Von den ursprünglich 123 eingeschlossenen Patienten konnten bei 4 Patienten keine Daten zum Todeszeitpunkt gefunden werden, sodass diese Patienten entfielen. Bei einem Patienten wurde eine Reanimation mit hypoxischem Hirnschaden als Todeszeitpunkt angenommen. Bei den restlichen Patienten wurde entweder das konkrete Todesdatum bei Hausärzten oder Angehörigen erfragt, oder durch Traueranzeigen in der Zeitung ermittelt. Bei weiteren drei in der Studie eingeschlossenen Patienten wurde in Absprache mit den Hausärzten und unter Berücksichtigung der palliativen Situation der Patienten der letzte Kontakt mit dem jeweiligen Hausarzt als Endpunkt der Abfrage angenommen. Hierbei wurde lediglich der Monat berücksichtigt. Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Abfrage 110 Patienten (92,4%) verstorben und 9 Patienten lebten (7,6%) und hatten innerhalb der letzten vier Wochen Kontakt zu ihrem behandelnden Arzt.

Zu den im Folgenden näher betrachteten Parametern zählen:

1. das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen
2. die Parameter der durchgeführten LITT wie Anzahl der Applikatoren und Wattzahl
3. die Gesamtmenge der durchgeführten LITT's
4. die Vollständigkeit der LITT

5. Komplikationen unter LITT bis einschließlich 24 Stunden nach Behandlung
6. das tumorfreie Intervall
7. die Klassifikation der Komorbiditäten anhand der ASA- Klassifikation

### 3.2 Technische Hintergründe

Zu den für die Durchführung einer LITT benötigten Geräten oder Systemen gehören Folgende:

1. ein ND:YAG- Laser
2. ein Lichtwellenleiter
3. ein optischer Entkoppler in Form eines N/S6- Adapters
4. ein LITT- Applikator- Set
5. ein French- Katheter-System
6. ein Leistungsmessgerät
7. eine Infusiomat, der sterile NaCl- Lösung in das Applikatorsystem einbringt
8. Laserschutzmaßnahmen, wie Laserschutzbrillen und Warnleuchten

Im Rahmen der Intervention wurden kontinuierliche Nd-YAG- Laser des Fabrikats Dornier Medilas Fibertom 5100 (Dornier Medizintechnik GmbH, Germering, Deutschland) eingesetzt. Prinzipiell befinden sich bei diesen Lasern Neodym- Ionen in Yttrium- Aluminium- Granat Kristallen. Sie emittieren Licht der Wellenlänge 1064 Nanometer, welches im Infrarotbereich ist. Durch die Arbeit im Infrarotbereich zeichnen sich Nd- YAG- Laser durch eine hohe thermische Leitfähigkeit und eine robuste Bauweise aus **(33)**. Typischerweise haben Laser dieses Typs einen Durchmesser von drei bis sieben Millimeter und eine Länge von 90 bis 150 Millimeter. Es werden kontinuierlich und gepulst emittierende Laser voneinander unterschieden **(14)**. Nach dem Greifswalder Therapieschema wird die Energie langsam schrittweise erhöht.

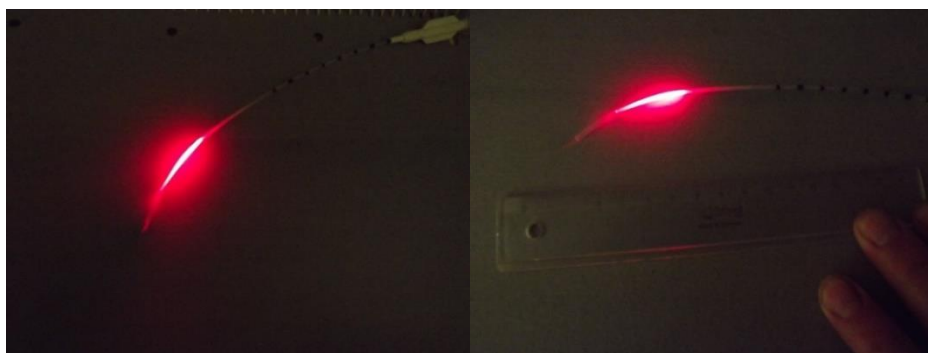


Abbildung 7 und 8: Lichtwellenleiter vom Diffuser- Typ,

Abbildung 7: Darstellung des emittierten Lichtes, wird im Rahmen der Intervention zu Kontrollzwecken verwendet, Abbildung 8: Darstellung emittierten Lichtes, Darstellung des Maßstabes mit Hilfe eines

handelsüblichen Lineals mit Zentimetermaß

(Proksch J. 2018, selbst erstellte Abbildung)

Um das Prinzip der Laserapplikatoren und deren Aufbau etwas genauer zu erläutern, möchte ich im Folgenden einige von mir selbst entwickelte schematische Zeichnungen anfügen.

Historisch betrachtet wurde zunächst der sogenannte Bare- Fiber- Laser entwickelt. Das Ende dieses Lasers wird direkt in die Metastase eingeführt, da er einen eher kleinen Fokus am Ende der Laserfaser hat und nur punktuell eine hohe Energie appliziert wird (34, 35, 36, 37, 38).

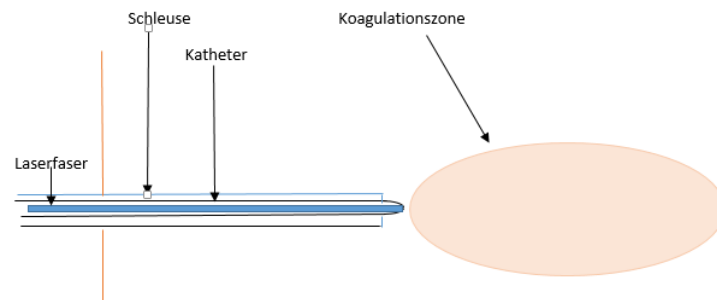


Abbildung 9: schematische Darstellung einer Bare- Fiber- Laserfaser  
(Proksch J. 2018, selbsterstellte schematische Darstellung)

Später wurden Dornier- Ring- Mode- Applikatoren entwickelt. Bei diesen Laserfasern werden die Strahlen in einem bestimmten Winkel gekoppelt, sodass es zu einer kegelförmigen Abstrahlung kommt. Um dies zu erreichen, wurde ein Glasdome an der Spitze angebracht. Durch den Glasdome kommt es zu einer mantelförmigen Verteilung der Leistung um die Metastase herum, siehe Abbildung 10 (39, 40).

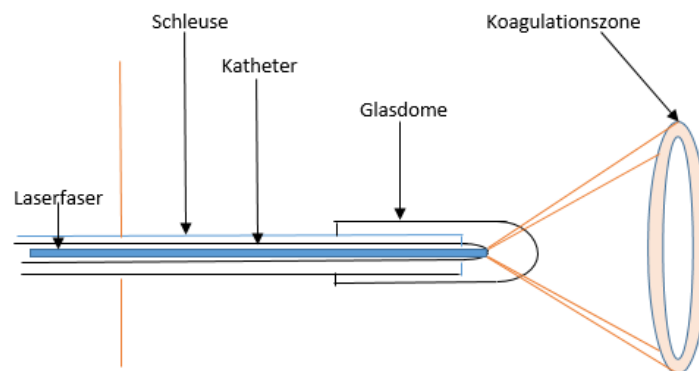


Abbildung 10: schematische Darstellung eines Dornier- Ring- Mode- Applikators  
(Proksch J. 2018 selbst erstellte schematische Darstellung)

Die Weiterentwicklung stellen Streu- Applikatoren dar. Bei den Streu- Applikatoren kommt es zu einer diffusen Laserstrahlung am distalen, im Gewebe befindlichen Ende. Auch hier befindet sich wieder ein Glasdome zum Schutz des Gewebes. Streu- Applikatoren sind mit oder ohne Kühlung entwickelt worden, wobei bei der LITT diffuse Streu- Applikatoren mit Kühlung im

Austauschprinzip verwendet werden. Durch die Kühlung wird eine Erhöhung der Leistung erreicht (41, 42, 43, 44, 45, 46). Dieses Prinzip stellt die Abbildung 11 schematisch dar.

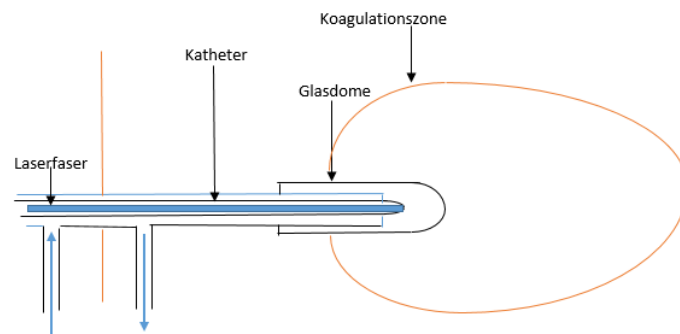


Abbildung 11: schematische Darstellung eines gekühlten Streu- Applikators  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte schematische Darstellung)

Weiterhin werden Lichtwellenleiter eingesetzt, damit das Licht ohne Verluste über weite Strecken transportiert werden kann. Innerhalb der Interventionen kamen flexible Lichtleiter zum Einsatz. Die Länge betrug 12 Meter, die Länge der aktiven Zone am distalen Faserende zwei bis drei Zentimeter und der Lichtleiter hatte jeweils einen Außendurchmesser von neun F. Der innere Faserdurchmesser der hochreinen Quarzglasfaser (Mikrodom- Applikator, Hüttinger Medizintechnik GmbH, Umkirch, Deutschland) betrug 400 Mikrometer.

Teile des Applikator- Sets waren eine Punktionsnadel, eine Führungsdraht, eine Schleuse mit dem Durchmesser von 10,5 French (F), ein Stabilisator, sowie ein Katheter.

Die Abbildung 12 zeigt ein steril verpacktes Applikatorset vor der Öffnung, wie es im Rahmen der LITT- Interventionen genutzt wurde.



Abbildung 12: steril verpacktes Applikatorset vor der Öffnung  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Abbildung)

Das Leistungsmessgerät, sowie ein Pumpensystem zur Kühlung waren bereits im Generatorsystem (Dornier Medilas fibertom 5060/5100, Dornier MedTech Europe GmbH, Wessling) enthalten. Auf Grund zu hoher aufgebauter Drücke innerhalb des Kühlungssystems



wurden innerhalb der Interventionen jedoch die integrierten Pumpen nicht genutzt. An ihrer Stelle kamen Infusiomaten wechselnder Fabrikate zum Einsatz. Von den Generatoren standen zwei zur Verfügung, sodass unter zu Hilfenahme von Strahlteilern der Marke Dornier bis zu vier Applikatoren gleichzeitig verwendet werden konnten. Diese Strahlteiler entkoppelten einen vorherig definierten Anteil von Laserstrahlen aus dem Primären Laserstrahl. Dieser Anteil konnte individuell variiert werden.

Die Abbildung 13 zeigt das zum Einsatz gekommene Generatorsystem.



Abbildung 13: in den Interventionen eingesetztes Generatorsystem Dornier Medilas Fibertom 5100

(Proksch J. 2018, selbst erstellte Abbildung)

### 3.3 Exemplarische Durchführung einer LITT

Um ein genaueres Verständnis für die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu fördern, möchte ich im Folgenden genauer den exemplarischen Ablauf einer LITT darstellen.

Nach Ankunft des Patienten erfolgten der Abgleich der Patientendaten und das Einverständnis für die Behandlung wurde durch den Patienten erneut gegeben.

Nachfolgend wurde der Patient möglichst in Rückenlage, alternativ zur besseren Durchführbarkeit der Intervention, aber auch in Bauchlage verbracht. Daran anschließend wurde ein Spiral- CT ohne Kontrastmittel durchgeführt, um die zu behandelnde Raumforderung sichtbar zu machen. Für den Fall, dass die Metastase in einem nativen CT nicht ausreichend gut darstellbar war, wurde die Gabe eines Kontrastmittels und eine erneute CT- Bildgebung angeschlossen.

Darauf folgten die Lokalanästhesie mit Xylocain® (1%ige Injektionslösung, AstraZeneca) im Bereich der Punktionsstelle, sowie die intravenöse Analgosedierung mit Dolantin® (50 mg- Injektionslösung, Sanofi). Weitere intravenös im Rahmen der LITT verabreichte Medikamente zur Prävention postinterventioneller Übelkeit, waren Haldol® (Janssen- Injektionslösung 5mg/ml, der Firma Janssen- Cilag), sowie MCP® (Ratiopharm SF 10 mg/2 ml Injektionslösung). Alternativ zu MCP kam Cerucal® (Temmler Werke Holding GmbH) zum Einsatz. Im Bewusstsein der 2010 von der Firma Janssen- Cilag veröffentlichten Fachinformation zu möglichen Nebenwirkungen, wie QT- Zeit- Verlängerung oder dem Auftreten von schweren Herzrhythmusstörungen bei der intravenösen Applikation von Haldol, erfolgten die kontinuierliche Überwachung von Herzrhythmus und Blutdruck periinterventionell.

Nach adäquater Sedierung erfolgte die CT gestützte Punktion. Um die Intervention zu planen und falls nötig im MRT reproduzieren zu können, wurden die Distanz von der Punktionsstelle zur Metastase, die Punktionstiefe und der Punktionswinkel ausgemessen und dokumentiert. Die Punktion wurde in Expirationsstellung des Thorax in der vorderen, mittleren oder hinteren Axillarlinie, im Bereich des zehnten Interkostalraumes, durchgeführt. So durchgeführt, kommt die Punktionsnadel in paraxialer Ausrichtung zu liegen und wurde bis in das Zentrum der Metastase vorgeschoben. An die erfolgreiche Punktion schloss sich eine erneute bildgebende Kontrolle via CT an.

Anschließend wurde die Schleuse in Seldinger- Technik eingeführt und bis zum distalen Ende vorgeschoben. Dieses Vorgehen erklärt sich durch die von Zhang et al. (47) veröffentlichte Publikation, in der beschrieben wird, dass der Koagulationsbereich vor dem Laser größer ist,

als die Nekrose hinter der Laserfaser. Zusätzlich wird beschrieben, dass eine Koagulationsnekrose auch entlang der Laserfaser beobachtet wurde, was einer Tumorzellverschleppung entgegenwirkt.

Nach Einbringen der Schleuse wurde der Katheter in die Schleuse eingeführt. Anschließend wurden die vormals punktierten Bereiche, die nun Katheter und Schleuse beinhalten, steril abgedeckt. Danach erfolgte die Umlagerung des Patienten in das im Nebenraum gelegene MRT. Im MRT wurden nun die Laserfasern unter fortlaufender bildgebender Kontrolle platziert. Zunächst erfolgte die Darstellung ohne Kontrastmittel. War die Darstellung jedoch nicht von ausreichender Qualität, so wurde ein Kontrastmittel zugeführt (Gd- DTPA, Magnevist®, Bayer- Seneria GmbH).

Im Laufe der Interventionen wurden Laserleistungen von 5 bis 25 Watt in einem Zeitraum von 13 bis über 25 Minuten detektiert. Dabei konnten bis zu vier Applikatoren gleichzeitig verwendet werden. Größere Metastasen wurden zusätzlich zu einer höheren Anzahl an Applikatoren mit Hilfe der sogenannten „Pull- Back“- Methode behandelt. Hierbei findet die Ablation unter Zurückziehen des Lasers statt, womit eine Vergrößerung der Koagulationszone erreicht wird. Während der gesamten Therapie erfolgte die bildgebende Kontrolle der Intervention alle zwei Minuten unter Echtzeitbedingungen mit einer thermosensitiven T1-gewichteten Gradienten- Echo- Sequenz (Flash- 2D) in transversaler und angulierter Orientierung. Dieses Vorgehen ist nach einer Publikation von Bazrafshan et al. (48) als dasjenige mit der höchsten Genauigkeit der Temperaturdarstellbarkeit unter klinischen Bedingungen zu werten.

Nach der erfolgten Therapie der Lebermetastasen via LITT, erfolgte die MRT gestützte bildgebende Untersuchung der Leber als gesamtes Organ erst nativ und dann unter Zuhilfenahme von Gd- DTPA. Als bildgebend erfolgreiche LITT galt in diesem Zusammenhang die Kontrastmittelaussparung in Projektion auf den Ort, der vormals als Metastasenlokalisation beschrieben wurde. Der Publikation von Kickhefel et al. (49) folgend wird die Nekrose als nicht kontrastmittelaufnehmend beschrieben. Gleichzeitig beschreibt Wells et al. (50) als weiteres Kriterium einer bildgebend erfolgreichen LITT, dass ein Ablationssaum von mindestens 1 cm um die gesamte Metastase herum eingehalten und bildgebend detektiert werden sollte. Bei nicht zentralem Einschluss der Metastase sollte der Sicherheitsabstand größer gewählt werden.

Zum Abschluss wurde eine LITT durch die Entfernung der genutzten Applikatoren, den Verschluss des entstandenen Stichkanals mit Fibrinkleber (Tissucol Duo, Baxter GmbH) und das sterile Abdecken des Wundkanals nach den Gesetzen der Wundantiseptik, gebracht.

Anschließend wurde der Patient stationär versorgt und sollte eine sechsstündige Bettruhe einhalten. In den folgenden 24 Stunden erfolgten auch die wiederholten Kontrollen von Blutzucker und Blutdruck.

24 Stunden postinterventionell erfolgte eine weitere Kontrolluntersuchung via MRT. Diese Stundenzahl zwischen Intervention und LITT wird durch diverse experimentell erhobene Daten gestützt. Beispielsweise konnten Kühn et al. (51) zeigen, dass nach 48 Stunden bildgebend eine Zunahme des Koagulationsvolumens um + 58 % besteht. Auch Nikfariam et al. (52) konnten dies in einem Tiermodell nachweisen. Hier wurden ebenfalls zwei Phasen der Nekroseausdehnung beschrieben, wobei die zweite Phase nach 48 Stunden eine deutlich größere Nekrosezone zeigte.

Weitere MRT- gestützte Kontrolluntersuchungen wurden im ersten Jahr alle drei, später alle sechs Monate durchgeführt. Besonders die Bedeutung der Kontrolluntersuchung ist nach Kühn et al. (51) nicht zu unterschätzen. In der durchgeführten Studie lag die visuelle lokale Tumorkontrollrate nach LITT bei 96,4 %, während sie bereits drei Monate später nur noch bei 92,1 % lag.

### 3.4 Statistische Auswertung

Anfänglich wurden Patientendaten erhoben. Dazu wurden die entsprechenden Krankenakten und die Protokolle der Intervention hinzugezogen. Für die Datenerhebung als relevant, wurden folgende Unterpunkte erachtet:

1. Patientenbezogene Daten:
  - a. Alter
  - b. Geschlecht
  - c. Todeszeitpunkt
  - d. Behandelnder Hausarzt
  - e. Komorbiditäten und ihre Wichtung nach der ASA- Klassifikation
2. Krankheitsassoziierte Faktoren:
  - a. Primärtumor
  - b. Art und Anzahl der Metastasen
  - c. Vorhandensein und Lokalisation extrahepatischer Metastasen
  - d. Intrahepatische Lokalisation der Metastase
3. LITT bezogene Daten:
  - a. Anzahl der verwendeten Applikatoren
  - b. Leistung in Watt pro Applikator
  - c. Dauer der Applikation
  - d. Gesamtmenge der Interventionen
  - e. Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen
  - f. Vorhandensein und Art peri- und postinterventioneller Komplikationen
4. Postinterventioneller Verlauf
  - a. Lokales Rezidiv therapierter Metastasen
  - b. Systemisches Rezidiv

Nach der Datenerhebung folgte die Abfrage der Todesdaten der Studienteilnehmer. Die Abfrage der Überlebenszeit wurde am 11.03.2016 beendet. Von den ursprünglich 123 eingeschlossenen Patienten konnten bei 4 Patienten keine Daten zum Todeszeitpunkt gefunden werden, sodass diese Patienten entfielen. Bei einem Patienten wurde eine Reanimation mit

hypoxischem Hirnschaden als Todeszeitpunkt angenommen. Bei den restlichen Patienten wurde entweder das konkrete Todesdatum bei Hausärzten oder Angehörigen erfragt, oder durch Traueranzeigen in der Zeitung ermittelt. Bei weiteren drei in der Studie eingeschlossenen Patienten wurde in Absprache mit den Hausärzten und unter Berücksichtigung der palliativen Situation der Patienten der letzte Kontakt mit dem jeweiligen Hausarzt als Endpunkt der Abfrage angenommen. Hierbei wurde lediglich der Monat berücksichtigt. Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Abfrage 110 Patienten (92,4 %) verstorben und 9 Patienten lebten (7,6 %). Um nun folgend einen Einblick in die genauere Datenauswertung zu gewähren, ist es unabdingbar, einige Begriffe die im weiteren Text auftreten, zu definieren. Zu den Begriffen zählen die Vollständigkeit der LITT, die Tumorkontrollrate, das tumorfreie Intervall, peri- und postinterventionell aufgetretene Komplikationen, sowie die Klassifikation nach ASA zur Beschreibung der aufgetretenen Komorbiditäten.

#### 1- Vollständigkeit der LITT:

Um die Vollständigkeit der einzelnen Interventionen beurteilen zu können, fand bei der Auswertung die Orientierung an den beschriebenen Befunden und den bei den MRT-Kontrolluntersuchungen angefertigten Aufnahmen statt. In diesem Zusammenhang bedeutet Vollständigkeit der LITT einen vollständigen Einschluss der Metastase mit bildgebend detektiertem Sicherheitsabstand.

In diesem Zusammenhang hat die Vollständigkeit der LITT weniger einen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Sie sollte eher als ein Parameter für die Erfolgskontrolle der Methodik und Durchführung angesehen werden.

#### 2- Tumorkontrollrate:

Die Tumorkontrollrate bezeichnet den Anteil der Metastasen, der bei der ersten LITT vollständig zerstört wurde.

#### 3- Das Tumorfreie Intervall:

Die Intervalle wurden bildgebend bestimmt und Tumorfreiheit bezieht sich auf die Leber

#### 4- Komplikationen:

Bei den Komplikationen ist eine Unterscheidung in Major- und Minor-Komplikationen möglich.

Zu den Major- Komplikationen zählen alle peri- und postinterventionellen Komplikationen, die potenziell lebensbedrohlich für den Patienten sind, oder einer unmittelbaren Behandlung zugeführt wurden. Hierzu zählen beispielsweise Abszesse, Sepsis, Organperforationen oder ein mit einer Thoraxdrainage zu behandelnder Pneumothorax.

Minor- Komplikationen sind alle Komplikation, die die Lebensqualität peri- und postinterventionell einschränkten oder subjektiv als unangenehm beschrieben wurden, aber nicht die Kriterien einer Major- Komplikation erfüllten. Hierzu zählen beispielsweise Schmerzen, Hämatome, oder ein nicht interventionsbedürftiger Pneumothorax.

Im Zuge dessen wäre noch die Mortalitätsrate zu erwähnen. Als Mortalitätsrate werden alle Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage nach LITT bezeichnet, deren Ursache unmittelbar auf die LITT zurückzuführen sind.

#### 5. Klassifikation nach ASA:

Der letzte untersuchte Parameter waren vorhandene Komorbiditäten. Diese wurden, um eine Wichtung hinsichtlich der Schwere vorzunehmen, mit Hilfe der ASA- Klassifikation systematisiert. Anzumerken ist hierbei jedoch, dass die Klassifikation nach ASA eingeschränkt möglich war, da üblicherweise der optische Eindruck, beziehungsweise das Gespräch mit dem Patienten hinsichtlich eventueller Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten nicht stattfinden konnte. Auch wurde im Vorfeld das Krebsleiden der Patienten ausgeklammert. Dadurch hätten die Patienten automatisch eine Klasse Drei oder Vier aufgewiesen. Laut dieser Klassifikation wird die Klasse Eins für gesunde Patienten oder Patienten mit lokal begrenzten pathologischen Prozessen vergeben, die keine systemischen Auswirkungen haben. Beispiele hierfür wären Frakturen, oder angeborene Anomalien. Der Klasse Zwei nach ASA werden moderate Pathologien zugeordnet, die systemische Auswirkungen haben. Hierzu zählt beispielsweise ein oral behandelter Diabetes mellitus oder Sinusitiden mit Fieber und generellem Unwohlsein. In die Klasse Drei werden all jene Krankheiten eingeordnet, denen eine schwere systemische Störung zu Grund liegt, wie ein schwer einstellbarer Diabetes Mellitus oder eine schwere Herzerkrankung mit deutlicher Einschränkung der Herzfunktion.

Lebensbedrohliche systemische Erkrankungen, die irreversible Störungen zur Folge hatten, werden als Klasse Vier kategorisiert. Hierzu zählen Eine Kombination aus Herz- und Nierenerkrankungen oder eine Herzdekompensation.

Weitere mögliche Klassen stellen Klasse Fünf und Sechs dar. Diese beiden Klassen sind dadurch definiert, dass hier Patienten klassifiziert werden, die als Notfall zu behandeln sind und in Klasse Eins oder Zwei, bzw. Klasse Drei oder Vier kategorisiert werden würden.

Sowohl die Systematisierung der gesammelten Daten, als auch die tabellarische Zusammenfassung, das Erstellen von Diagrammen und die statistischen Berechnungen erfolgten PC- gestützt mit Microsoft Excel 15 für Windows

Zur statistischen Auswertung der Überlebenszeitanalyse wurde wie von Zwiener et al. **(53)** empfohlen, das Kaplan- Meier- Verfahren genutzt. In der Umsetzung sowohl des Kaplan- Meier- Verfahrens, als auch der Cox- Regression kam das Programm IBM SPSS Statistics 25 zur Anwendung.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Überlebenszeitanalyse

In dieser Studie wurden 119 Patienten hinsichtlich ihrer Überlebenszeit nach LITT untersucht. Die Ablationen fanden in einem Zeitraum von Juli 1997 bis Oktober 2013 statt. Die Abfrage des Überlebens wurde am 11.03.2016 beendet. Bis zu diesem Zeitpunkt waren 110 der 119 Studienteilnehmer verstorben. Dies entspricht einem Anteil von 92,44 %. Neun Patienten (7,56 %) lebten zum Zeitpunkt der Abfrage und hatten innerhalb der letzten 4 Wochen Kontakt zu ihrem Hausarzt (Abbildung 14).

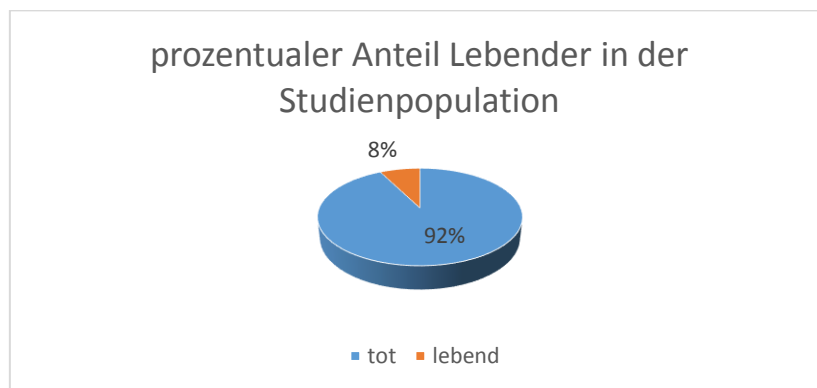


Abbildung 14: grafische Darstellung prozentualer Verteilung des Anteils Lebender in der Studienpopulation  
(Proksch J. 2018, selbst erstelltes Diagramm)

Bei der Ermittlung der Überlebensrate wurde immer der vollständige Monat eingerechnet. Angebrochene Monate gingen nicht in die Auswertung ein.

Insgesamt lag die Spanne der Überlebenszeit aller Patienten zwischen zwei bis 162 Monaten. Durchschnittlich lebten die Patienten nach der ersten LITT 36 Monate (Median 27 Monate, 95 % Konfidenzintervall: 29,8- 42,5). Das Kumulative Überleben aller an der Studie teilnehmenden Patienten wurde mit Hilfe der Kaplan- Meier- Methode ermittelt und mit Hilfe einer Kaplan- Meier- Kurve dargestellt (Abbildung 15).

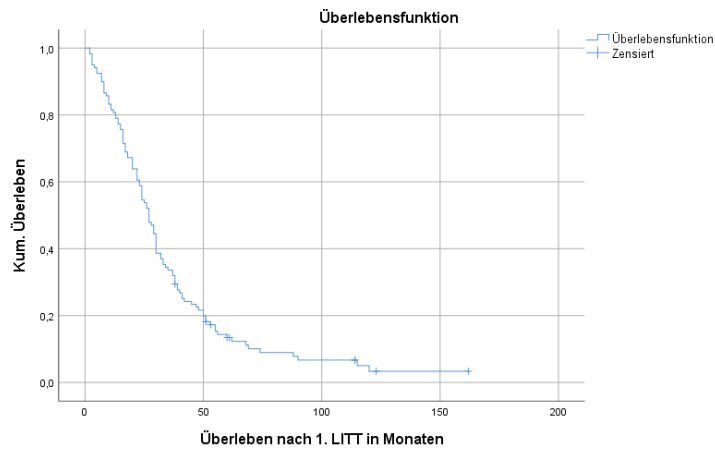


Abbildung 15: Kaplan- Meier- Kurve zur Darstellung des Gesamtüberlebens nach erster LITT- Sitzung  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Darstellung)

Wie der Abbildung zu entnehmen ist, lag die Einjahres- Überlebensrate bei 80, 67 %. Nach drei Jahren lebten 33,61 %. Nach fünf Jahren konnte noch ein Anteil von 11,76 % lebender Patienten ermittelt werden.

## 4.2 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

### 4.2.1 Die Komorbiditäten

Bei 73 der 119 Patienten konnten Komorbiditäten unterschiedlicher Schwere erfasst werden.

17 Patienten wurden der ASA- Klasse- Eins zugeordnet, 32 Patienten der ASA- Klasse- Zwei, 21 Patienten der ASA- Klasse- Drei und drei Patienten der ASA- Klasse Vier.

Bei den Patienten der ASA- Klasse- Eins lebten zum Zeitpunkt der Abfrage vier Patienten. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patientengruppe betrug nach erster LITT- Sitzung 66,3 Monate (Median 38 Monate, 95 %- Konfidenzintervall 40,89- 91,63 Monate). Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Komorbiditäten der ASA- Klasse Zwei betrug im Durchschnitt 38,84 Monate (Median 26 Monate, 95 %- Konfidenzintervall 27,2- 50,55 Monate). Aus dieser Gruppe lebten bei Abfrage vier Patienten. Der Anteil der Lebenden zum Abfragezeitpunkt betrug ein Patient von 21 Patienten, in der Gruppe der Patienten mit Komorbiditäten welche sich der ASA- Klasse Drei zuordnen lassen. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten betrug 21,9 Monate (Median 17 Monate, 95 %- Konfidenzintervall 14,1- 29,7 Monate, siehe Tabelle 16.). Eine Komorbidität der ASA- Klasse- Vier wiesen drei Patienten auf. Diese Patienten waren zum Zeitpunkt der Abfrage verstorben. Sie überlebten nach der ersten interventionellen LITT- Sitzung durchschnittlich 19,3 Monate (Median: 7 Monate, 95 %- Konfidenzintervall: 0- 47,5 Monate).

Begleit- erkrankungen		Mittelwert			Median	
	Standard- fehler	95%- Konfidenz- intervall		Standard- fehler	95%- Konfidenz- intervall	
		untere Grenze	obere Grenze		untere Grenze	obere Grenze
ASA 1	12,95	40,89	91,63	24,70	0,00	86,40
ASA 2	5,95	27,22	50,55	3,39	19,35	32,65
ASA 3	3,98	14,10	29,70	2,29	12,51	21,49
ASA 4	14,38	0,00	47,52	3,27	0,60	13,40
gesamt	5,14	30,97	51,11	2,49	22,11	31,88

Tabelle 16: Übersicht über die Überlebenszeit in Monaten im Median und im Mittelwert

(Proksch J. 2018, selbst erstellte Tabelle)

Das folgende Diagramm stellt die eben genannten Zusammenhänge zwischen Gesamtheit der Patienten mit einzelnen Komorbiditäten und dem Anteil Überlebender grafisch dar.

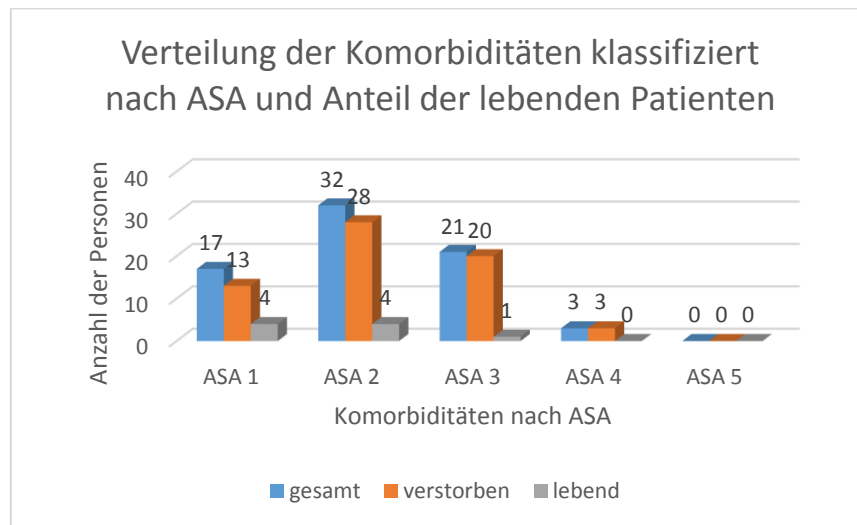


Abbildung 17: Darstellung der Verteilung der nach ASA- Klassifizierten Komorbiditäten in der Studienpopulation  
(Proksch J. 2018, selbst erstelltes Diagramm)

Werden die kumulative Überlebenszeiten der Komorbiditäten nun untereinander verglichen, so kann das Ergebnis in der folgenden grafischen Darstellung zusammengefasst werden (s. Abbildung 18).

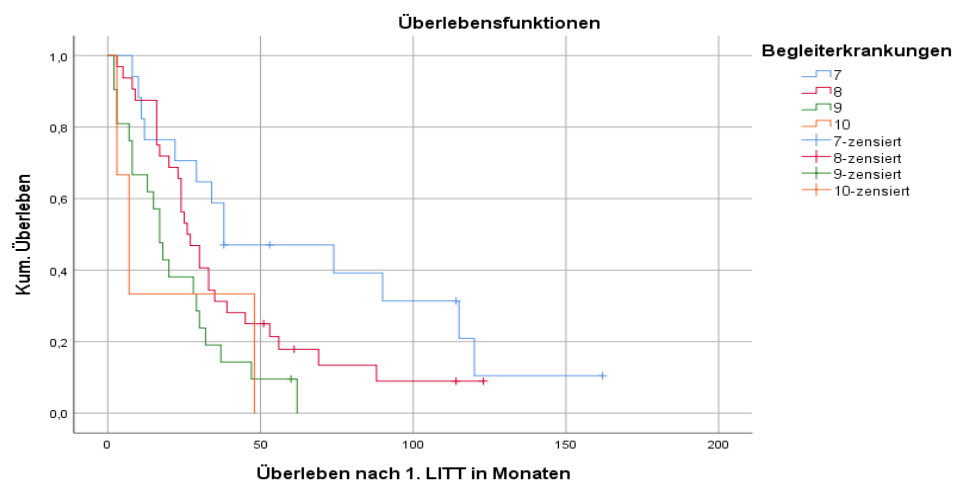


Abbildung 18: kumulatives Überleben bei Personen mit Komorbiditäten der Klassen Eins bis Vier im Vergleich  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Abbildung)

Wie aus der Abbildung ersichtlich wird, unterscheiden sich die einzelnen kumulativen Überlebensfunktionen zum Teil signifikant voneinander.

So existieren statistisch gesehen signifikante Unterschiede im Überleben zwischen den ASA Klassen Eins (blaue Kurve) und Drei (grüne Kurve), zwischen den ASA- Klassen Eins und Vier

(orange Kurve), sowie auch zwischen den ASA- Klassen Zwei (rote Kurve) und Drei. Patienten mit einer höheren ASA- Klasse versterben schneller als Patienten mit einer niedrigeren ASA- Klasse.

Die Darstellung des Log- Rank- Testes möchte ich im Folgenden mit Hilfe einer Tabelle vornehmen (siehe Tabelle 19).

Begleiter - krankung en	ASA 1		ASA 2		ASA 3		ASA 4	
	Chi- Quadr at	Signifika nz	Chi- Quadr at	Signifika nz	Chi- Quadr at	Signifika nz	Chi- Quadr at	Signifika nz
ASA 1			2,58	0,108	9,71	<b>0,002</b>	4,18	<b>0,04</b>
ASA 2	2,58	0,108			3,85	<b>0,05</b>	1,42	0,23
ASA 3	9,71	<b>0,002</b>	3,84	<b>0,05</b>			0,02	0,89
ASA 4	4,18	<b>0,041</b>	1,42	0,23	0,02	0,89		

Tabelle 19: Tabellarischer Überblick über die Ergebnisse der statistischen Signifikanztests, fett markierte Werte sind statistisch signifikant nach der Berechnung  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Tabelle)

#### 4.2.2 Der zeitliche Verlauf der Metastasierung

Ein in der Literatur häufig beschriebener Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ist der zeitliche Verlauf der Metastasierung. Hierbei werden synchrone, also zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors erkannte, und metachrone (im Verlauf der Erkrankung auftretende) Metastasen voneinander unterschieden.

Das Vorhandensein synchroner Metastasen deutet eher auf ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit systemischer Manifestation hin.

Synchrone Metastasen traten innerhalb der Studienpopulation bei 15 Patienten auf. Von diesen 15 Patienten lebten bei Abfrage drei Patienten (20 %). Das Auftreten metachroner Metastasen im Verlauf wurde bei 12 Patienten beschrieben. In dieser Gruppe lebten bei Abfrage zwei Patienten (16,7 %, siehe Abbildung 20.). Bei den restlichen in die Studie eingeschlossenen Patienten konnte nach der Aktenlage kein zeitlicher Verlauf der Metastasierung rekonstruiert werden.

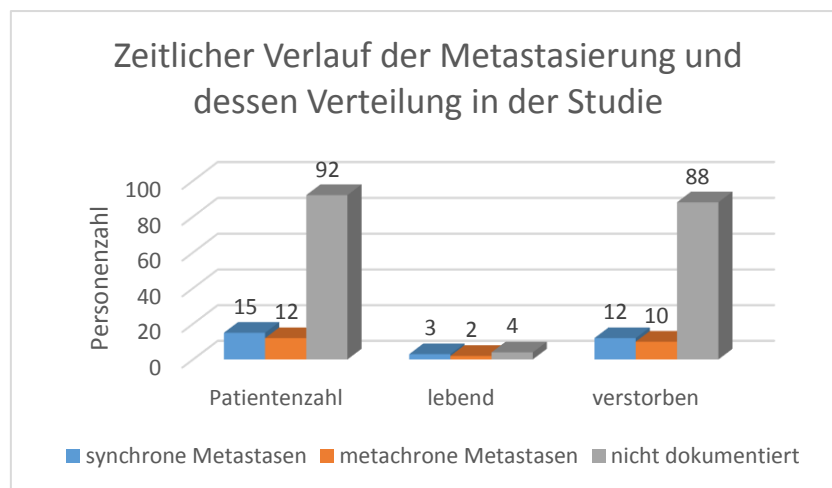


Abbildung 20: grafische Darstellung der Anteile Lebender an Untergruppen zum zeitlichen Verlauf der Metastasierung

(Proksch J. 2018, selbst erstelltes Diagramm)

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit synchronen Metastasen betrug nach erster LITT 46,6 Monate (95 % Konfidenzintervall von 31,27 bis 61,97 Monate, Median 42 Monate). Bei Patienten mit metachronen Metastasen betrug die Überlebenszeit im Durchschnitt hingegen 37 Monate (95% Konfidenzintervall von 14,36 bis 59,65 Monate, Median 23 Monate). Das kumulative Überleben wurde auf Grund dieser Werte mit Hilfe der Kaplan- Meier- Methode berechnet und dargestellt (siehe Abbildung 21).

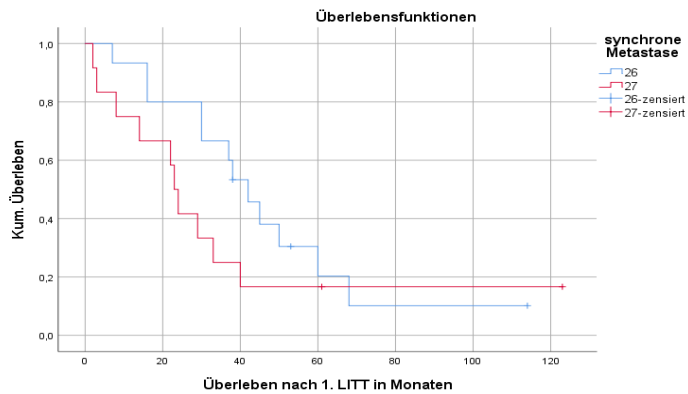


Abbildung 21: grafische Darstellung des kumulativen Überlebens synchroner und metachroner Metastasen im Vergleich  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Kaplan- Meier- Kurve)

Basierend auf der Auswertung konnte für Patienten mit synchronen Metastasen (blaue Kurve) eine Einjahres- Überlebensrate von 93,33 %, eine Drei- Jahres- Überlebensrate von 66,66 % und schließlich eine Fünf- Jahres- Überlebensrate von 13,33% ermittelt werden.

Im Gegensatz dazu fiel bei metachronen Metastasen (rote Kurve) auf, dass bis zu einem Zeitraum von drei Jahren die Überlebensrate geringer ausfiel als bei synchronen Metastasen. Ab diesem Zeitpunkt jedoch sank die Überlebensrate bei Patienten mit synchronen Metastasen erheblich ab, während sie bei Patienten mit metachronen Metastasen etwas höher blieb (siehe Tabelle 22).

	Überleben mit synchronen Metastasen	Überleben mit metachronen Metastasen
<b>1- JÜR</b>	93,33 %	75 %
<b>3- JÜR</b>	66,66 %	25 %
<b>5- JÜR</b>	13,33 %	16,6 %

Tabelle 22: Mittlere Überlebenszeiten in Monaten und Überlebensraten bei synchroner und metachroner Lebermetastasen im Vergleich, (Proksch J., 2018, selbst erstellte Tabelle)

Die statistische Signifikanz dieser unterschiedlichen Ergebnisse wurde mit Hilfe des Log-Rank-Tests geprüft. Anhand des Tests konnte gezeigt werden, dass die Unterschiede im kumulativen Überleben zwischen Patienten mit synchronen und Patienten mit metachronen Metastasen nicht statistisch signifikant ist ( $p = 0,206$ ). Somit ist die Verteilung des Überlebens zufällig.

#### 4.2.3 Die Rolle der extrahepatischen Metastasierung

Im Vorfeld wurde die Rolle des Vorhandenseins extrahepatischer Metastasen als möglicher Einflussfaktor auf das Überleben definiert.

Im Rahmen der Studie wurde unterschieden in das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen und die Abwesenheit selbiger, sowie bei Patienten mit vorhandenen extrahepatischen Metastasen in die Anzahl der Orte zusätzlicher Metastasen. Der Einfluss dieser Parameter auf das Überleben wurde jeweils ermittelt.

Insgesamt konnten bei 45 Patienten extrahepatische Metastasen bildgebend oder klinisch morphologisch detektiert werden. Bei 25 der beobachteten Patienten wurden keine extrahepatischen Metastasen gefunden (siehe Abbildung 23). Bei den restlichen Studienteilnehmern konnten keine Daten zu diesem Punkt erhoben werden.

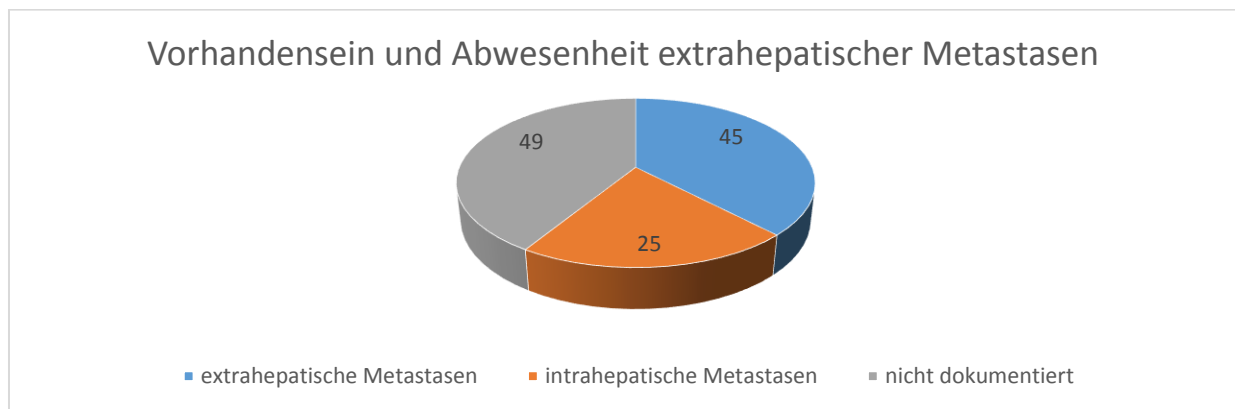


Abbildung 23: grafische Darstellung des Anteiles der Patienten mit extrahepatischen Metastasen im Krankheitsverlauf, an der gesamten Studienpopulation  
(Proksch J. 2018, selbst erstelltes Diagramm)

Patienten mit extrahepatischen Metastasen überlebten im Mittel 32,67 Monate (95 % Konfidenzintervall 23,63 bis 41,71 Monate, Median: 24 Monate,) nach erster LITT. Patienten ohne extrahepatische Metastasen überlebten hingegen im Mittel nach erster LITT 56,55 Monate (95 % Konfidenzintervall 33,97 bis 79,14 Monate, Median: 33 Monate). Betrachtet man den Anteil der Lebenden bei An- oder Abwesenheit extrahepatischer Metastasen, so kann festgestellt werden, dass der Anteil der Lebenden in der Gruppe ohne extrahepatische Metastasen um das 3,58 fache höher ist (24 % bei Abwesenheit extrahepatischer Metastasen vs. 6,7 % bei Anwesenheit extrahepatischer Metastasen, Vgl. Abbildung 24).



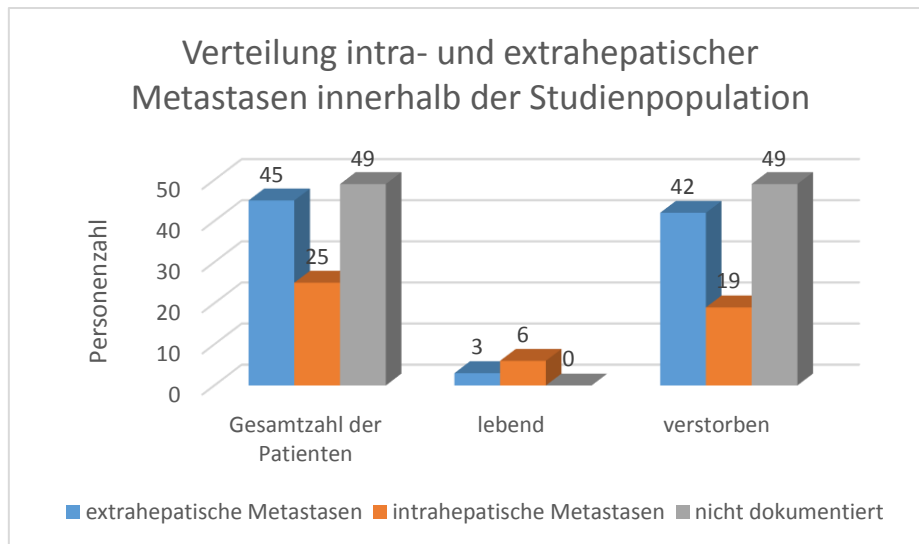


Abbildung 24: grafische Darstellung des Anteils der zum Zeitpunkt der Abfrage Lebenden im Vergleich bei An- und Abwesenheit extrahepatischer Metastasen  
(Proksch J. 2018, selbst erstelltes Diagramm)

Die Bewertung der unterschiedlichen Überlebenszeiten in diesen Gruppen erfolgte mit der Kaplan- Meier- Methode. Für beide Gruppen wurden die Ergebnisse in der Abbildung 25 vergleichend dargestellt.

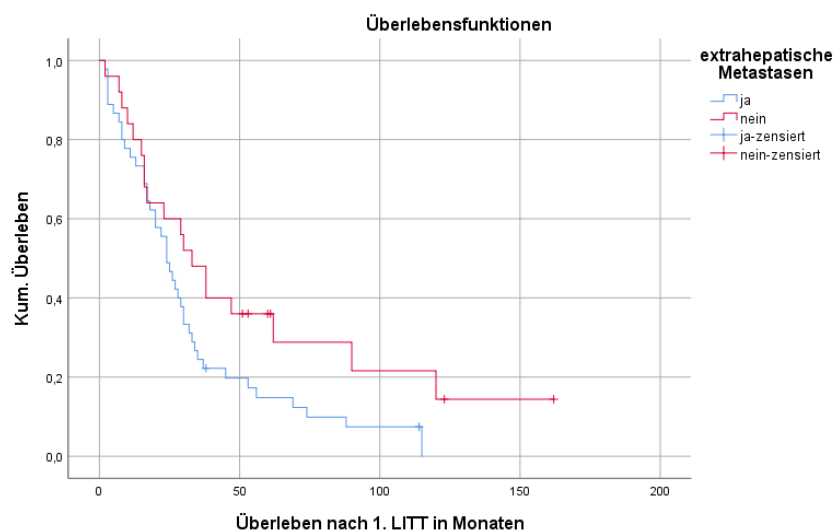


Abbildung 25: kumulatives Überleben in Abhängigkeit des Vorhandenseins oder der Abwesenheit extrahepatischer Metastasen  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Kaplan- Meier- Kurve)

Wie bereits in der grafischen Darstellung ersichtlich wird, unterscheiden sich die Kurven der Patienten mit und ohne extrahepatische Metastasen voneinander. Patienten ohne extrahepatische Metastasen haben einen Überlebensvorteil. Diese Unterschiede sind laut Berechnung mit Hilfe des Log- Rank- Testes statistisch signifikant ( $p = 0,049$ ).

#### 4.2.4 Die Rolle des Geschlechtes

Innerhalb der Studie wurde die Überlebenszeit nach LITT bei 95 Männern und 24 Frauen ermittelt. Die mittlere Überlebenszeit bei Männern betrug 32,57 Monate (95% Konfidenzintervall von 26,96 bis 38,19 Monate, Median 27 Monate). Die mittlere Überlebenszeit bei Frauen betrug nach LITT hingegen im Durchschnitt 45,40 Monate (95% Konfidenzintervall von 28,14 bis 62,65 Monate, Median: 24 Monate). Damit überlebten Frauen im Mittel 12,83 Monate länger. Im Median, welcher statistisch betrachtet weniger anfällig für Ausreißer ist, hingegen hatten Männer gegenüber Frauen einen Überlebenszeitvorteil von drei Monaten. Die Überlebenszeitwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Überlebenszeit in Monaten wurde durch die Kaplan- Meier- Methode ermittelt und dargestellt (siehe Abbildung 26). Die Überlebenszeitwahrscheinlichkeit männlicher Studienteilnehmer wird hier durch die blaue, die der weiblichen Studienteilnehmer durch die rote Kurve verdeutlicht.

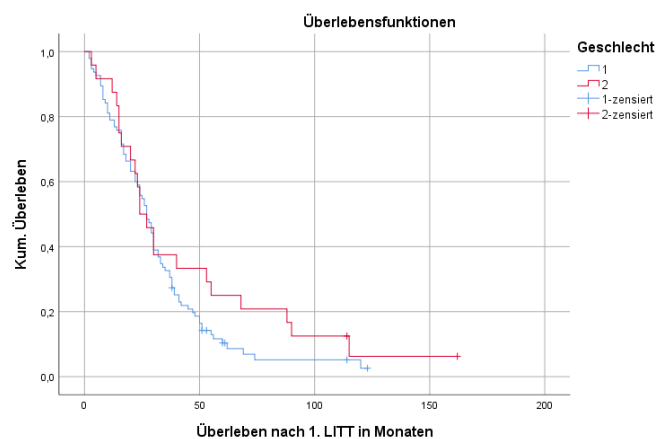


Abbildung 26: Kaplan-Meier- Kurve für das kumulative Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht und im Vergleich mit dem Gesamtüberleben  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Abbildung)

Folgende Überlebenszeitraten konnten aus dem Diagramm ermittelt werden (siehe Tabelle 27)

	Überleben der Männer	Überleben der Frauen
1- JÜR	78,95 %	87,5 %
3- JÜR	32,63 %	37,5 %
5- JÜR	8,42 %	25,0 %

Tabelle 27: mittlere Überlebenszeit in Monaten bei Männern und Frauen im Vergleich  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Tabelle)

Die statistische Signifikanz konnte durch Durchführung des Log- Rank- Testes nicht bewiesen werden, sodass es sich bei der Verteilung der Überlebenszeitraten zwischen Männern und Frauen um einen zufälligen Zusammenhang handelt ( $p=0,224$ ).

## 4.3 Verfahrensbezogene Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

### 4.3.1 Die Anzahl der verwendeten Applikatoren

Im Rahmen der Studie wurden auch die LITT- Protokolle betrachtet und ausgewertet. Einer der beobachteten Parameter ist die Anzahl der verwendeten Applikatoren.

Es wurde unterschieden in die gleichzeitige Verwendung von ein, zwei, drei und bis zu vier Applikatoren. Eine verwendete Applikatormenge über vier war weder technisch durchführbar, noch sinnvoll hinsichtlich der Einschlusskriterien und der Metastasengröße.

Von Interesse war der Anteil der Lebenden zum Abfragezeitpunkt in den jeweiligen Untergruppen. Bei Verwendung eines Applikators lebte eine Person (4%), nach Verwendung von zwei Applikatoren lebten sechs (8,8 %), nach Verwendung von drei Applikatoren eine (5,6 %) und nach Verwendung von vier Applikatoren auch eine Person (14,3%). Prozentual war der Anteil Lebender zum Zeitpunkt der Abfrage in der Gruppe der Patienten, die mit vier Applikatoren behandelt wurden am höchsten und bei den Patienten, bei denen fünf Applikatoren zum Einsatz kam am niedrigsten (0 %, siehe Abbildung 28).

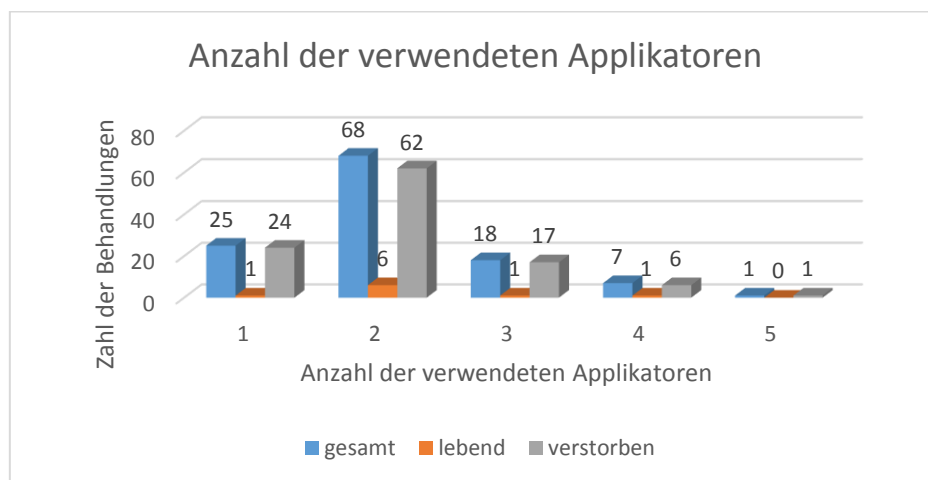


Abbildung 28: Anzahl der Verwendeten Applikatoren und Anteil der Lebenden in den Interventionen  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Abbildung)

Die höchste mittlere Überlebenszeit zeigten Patienten, deren Metastase durch vier Applikatoren behandelt wurde. Sie lag im Durchschnitt bei 36,71 Monate (Median 29 Monate).

Um 0,23 Monate kürzer überlebten Patienten mit Verwendung von einem Applikator. Bei ihnen betrug die mittlere Überlebenszeit 36,48 Monate (Median: 29 Monate). Dieses Ergebnis in der mittleren Überlebenszeit erreichten annähernd auch Patienten mit Verwendung von zwei Applikatoren im Rahmen der Metastasenbehandlung. Diese Patienten überlebten im Durchschnitt 35,56 Monate (Median: 27 Monate) Patienten, bei denen drei Applikatoren zur

Behandlung einer hepatischen Metastase eingesetzt wurden, überlebten hingegen im Mittel 32,94 Monate (Median: 18 Monate). Am kürzesten überlebte der Patient mit fünf verwendeten Applikatoren, mit 27 Monaten (Median: 27 Monate). Die Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen den einzelnen Untergruppen sind nicht statistisch signifikant. Eine Übersicht über die Ergebnisse des durchgeführten Log- Rank- Testes gibt die Tabelle 29.

Ergebnis	1 Applikator	2 Applikatoren	3 Applikatoren	4 Applikatoren	5 Applikatoren
1 Applikator	.	0,779	0,550	0,949	0,591
2 Applikatoren	0,779	.	0,677	0,808	0,733
3 Applikatoren	0,550	0,174	.	0,616	0,968
4 Applikatoren	0,949	0,059	0,616	.	0,616
5 Applikatoren	0,591	0,116	0,968	0,616	.

Tabelle 29: Ergebnisse des Log- Rank- Testes zur Prüfung der statistischen Signifikanz der Unterschiede im kumulativen Überleben bei Patienten mit unterschiedlicher Menge verwendeter Applikatorenzahl in der jeweils ersten LITT

(Proksch J. 2018, selbst erstellte Tabelle)

Trotz der mangelhaften statistischen Signifikanz lässt sich ein Trend in der Überlebenszeit erkennen. So überlebten Patienten mit vier verwendeten Applikatoren am längsten. Patienten mit fünf verwendeten Applikatoren überlebten hingegen am kürzesten. Diese Trends sind grafisch in der Abbildung 30 dargestellt. Die Zahl 64 steht hierbei für einen verwendeten Applikator, die Zahl 65 für zwei verwendete Applikatoren, die Zahl 66 für drei, die Zahl 67 für vier und die Zahl 68 für fünf verwendete Applikatoren.

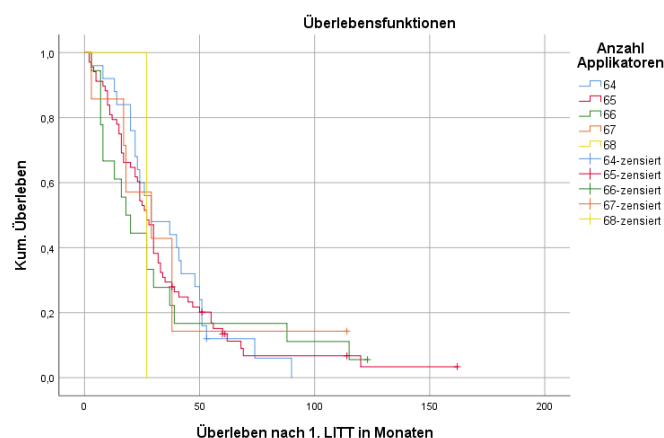


Abbildung 30: Kumulatives Überleben für unterschiedliche Anzahl verwendete Applikatoren

Legende: 64: 1 Applikator, 65: 2 Applikatoren, 66: 3 Applikatoren, 67: 4 Applikatoren

(Proksch J. 2018, selbst erstelltes Diagramm)

#### 4.3.2 Die angewendete Wattzahl

Innerhalb der Interventionen konnte in die Verwendung von Applikatorleistungen von 14 Watt und über, sowie unter 14 Watt unterschieden werden. Insgesamt wurde bei 45 Interventionen eine Leistung von 14 Watt, bei 14 Interventionen eine Leistung von unter 14 Watt und bei 53 LITT eine Leistung der Applikatoren von über 14 Watt verzeichnet. In der Gruppe bei denen Leistungen von 14 Watt verwendet wurden, betrug der Anteil Lebender zum Abfragezeitpunkt 15,6 %. Bei der Verwendung von unter 14 Watt lebte kein Patient bei Abfrage. In der Untergruppe der, mit Leistungen aber 14 Watt Behandelten lebte ein Anteil von 3,8 %. Die mittlere Überlebenszeit der mit 14 Watt behandelten Patienten betrug nach erster LITT 40,26 Monate (Median: 28 Monate). In der Gruppe mit Einsatz von unter 14 Watt überlebten die Patienten im Durchschnitt 13,36 Monate (Median: 8 Monate). Patienten die mit über 14 Watt jeweiliger Applikator- Leistung im Rahmen der ersten LITT behandelt wurden, lebten durchschnittlich 37,33 Monate (Median:30 Monate). Die Ergebnisse für die Mittlere Überlebenszeit und Mediane, sowie deren 95%- Konfidenzintervalle sind in der nachfolgende Tabelle (Tabelle 31) zusammengefasst.

Wattzahl		Mittelwert			Median	
	Standard- fehler	95 %- Konfidenz- intervall		Standard- fehler	95 %- Konfidenz- intervall	
		untere Grenze	obere Grenze		untere Grenze	obere Grenze
14 Watt	5,66	29,16	51,37	2,68	22,74	33,26
< 14 Watt	3,39	6,71	20,01	5,61	0,00	19,00
> 14 Watt	4,05	29,39	45,26	3,22	23,69	36,31

Tabelle 31: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

(Proksch J. 2018, selbst erstellte Tabelle)

Um die Signifikanz der Werte zu prüfen, wurde der Log- Rank- Test durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass zum Teil eine überzufällig häufige Verteilung der Überlebenszeiten zu Stande kam. Somit unterscheiden sich die Überlebenszeiten bei Verwendung von 14 Watt und unter 14 Watt, sowie Leistungen von über 14 Watt im Vergleich zu Leistungen unter 14 Watt statistisch signifikant. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 32 aufgeführt.

Wattzahl	14 Watt	< 14 Watt	> 14 Watt
	Signifikanz	Signifikanz	Signifikanz
14 Watt	.	<b>0,000087</b>	0,78
< 14 Watt	<b>0,000087</b>	.	<b>0,000010</b>
> 14 Watt	0,78	<b>0,000010</b>	.

Tabelle 32: Ergebnisse Log- Rank- Test zur Prüfung statistischer Signifikanz, fett markiert sind signifikante Unterschiede

(Proksch J. 2018, selbst erstellte Tabelle)

Im Folgenden soll dieser Zusammenhang in einer Überlebensfunktion grafisch dargestellt werden. Sichtbar sind hier drei Kurven im Vergleich. Im Diagramm steht die Kurve mit der Nummer 74 für die grafische Darstellung der Überlebenszeit bei 14 Watt. Die Kurve mit der Nummer 75 steht für die Überlebenszeiten bei einer Leistung von unter 14 Watt und die Nummer 76 für Leistungen über 14 Watt.

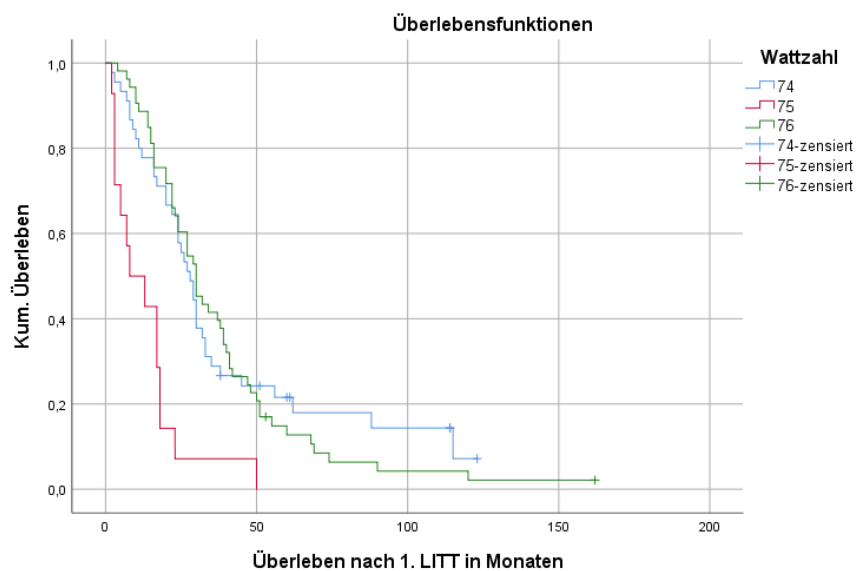


Abbildung 33: Überlebensfunktionen bei Leistungen unter 14 Watt, mit 14 Watt und über 14 Watt

(Proksch J.2018, selbst erstellte Abbildung)

#### 4.3.3 Die Gesamtmenge der Behandlungen via LITT

Einen weiteren potenziellen Einflussfaktor könnte die Zahl der Behandlungen darstellen.

Hierbei konnte festgestellt werden, dass 47 Patienten eine einmalige LITT erhielten. 34 Patienten wurden zweimal mit einer LITT behandelt, 14 Patienten dreimal mit einer LITT und 13 Patienten viermal mit LITT- Interventionen. Sieben Personen wurden durch fünf LITT- Interventionen und insgesamt vier Personen wurden mit einer Gesamtzahl von über fünf Interventionen behandelt (siehe Abbildung 34)

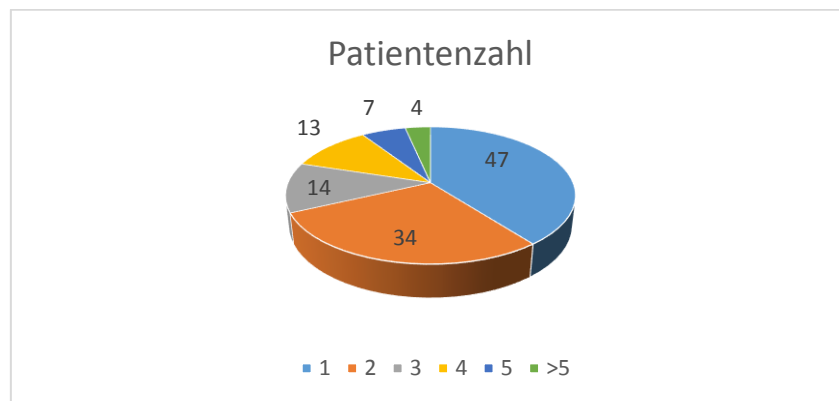


Abbildung 34: Darstellung der Anzahl der Interventionen beider jeweiligen Patienten bezogen auf die Gesamtzahl selbiger

(Proksch J. 2018, selbst erstellte grafische Darstellung)

Erhielten die Patienten insgesamt fünf LITT- Interventionen, so war der Anteil der Lebenden mit 14,3 % am größten. Darauf folgte mit 10,6 % Anteil Lebender bei Abfrage die Untergruppe, welche eine LITT erhielt. Ein Anteil von 7,1 % Lebender konnte bei der Untergruppe mit drei durchgeführten LITT ´s detektiert werden. In der Untergruppe mit zwei stattgehabten Interventionen konnte ein Anteil von 5,9 % Lebender beobachtet werden. Bei vier und bei über fünf stattgehabten LITT- Interventionen lebten keine Patienten zum Zeitpunkt der Abfrage der Überlebenszeiten. Im Durchschnitt lebten Patienten mit einer stattgehabten LITT 40,18 Monate (Median: 27 Monate). Patienten mit zwei durchgeführten Interventionen lebten im Mittel 33,71 Monate (Median: 26 Monate) und mit drei durchgeführten LITT ´s durchschnittlich 28,93 Monate (Median: 29 Monate). Im Vergleich dazu lebten Patienten mit vier Interventionen durchschnittlich 18,85 Monate (Median: 16 Monate). Bei sieben Patienten mit fünfmaliger Metastasenbehandlung via LITT betrug die Überlebenszeit 32,07 Monate (Median: 37 Monate). Abschließend betrug die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit über fünf Interventionen 71,75 Monate (Median: 56 Monate). Mit Hilfe der Kaplan- Meier- Methode wurden die Kurven für das kumulative Überleben ermittelt (siehe Abbildung 35).

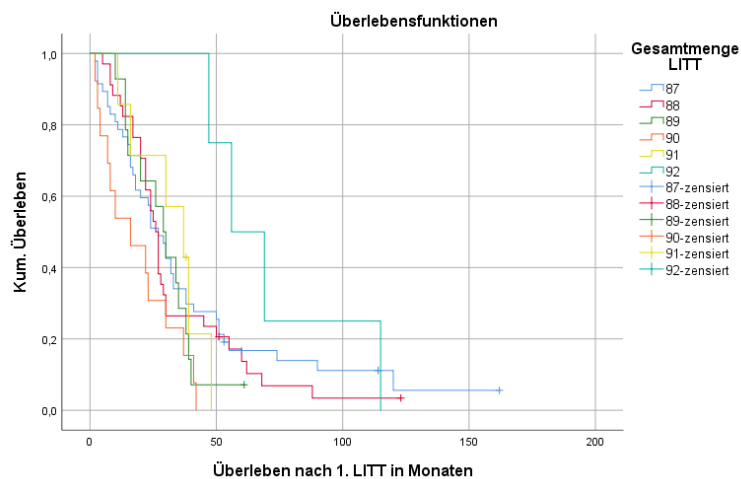


Abbildung 35: grafische Darstellung kumulativen Überlebens untereinander im Vergleich  
 87: 1 LITT, 88: 2 LITT ´s, 89: 3 LITT ´s, 90: 4 LITT ´s, 91: 5 LITT ´s, 92: > 5 LITT ´s  
 (Proksch J. 2018, selbst erstellte Abbildung)

Wie in der Abbildung ersichtlich, überlebten Patienten mit einer LITT innerhalb dieser Studie am längsten. Das geringste kumulative Überleben zeigten Patienten, die mit vier LITT- Interventionen behandelt wurden. Diese Patienten überlebten maximal 42 Monate.

Dies konnte durch den Log- Rank- Test bestätigt werden, die Ergebnisse sind folgend dargestellt (Tabelle 36).

Gesamt- menge LITT	1 LITT	2 LITT ´s	3 LITT ´s	4 LITT ´s	5 LITT ´s	> 5 LITT ´s
1 LITT	.	0,629	0,609	<b>0,029</b>	0,998	0,235
2 LITT ´s	0,629	.	0,849	<b>0,034</b>	0,826	0,088
3 LITT ´s	0,609	0,849	.	0,300	0,511	<b>0,013</b>
4 LITT ´s	<b>0,029</b>	<b>0,034</b>	0,300	.	0,098	<b>0,001</b>
5 LITT ´s	0,998	0,826	0,511	0,098	.	<b>0,018</b>
> 5 LITT ´s	0,235	0,088	<b>0,013</b>	<b>0,001</b>	<b>0,018</b>	.

Tabelle 36: Ergebnisse des Log- Rank- Testes zum paarweisen Vergleich kumulativen Überlebens,  
 systematisiert nach der Gesamtmenge der LITT ´s

Statistisch signifikante Ergebnisse wurden fett markiert

(Proksch J. 2018, selbst erstellte Tabelle)

Somit unterscheiden sich die Überlebenszeiten von Patienten mit einer und vier Interventionen, sowie die Überlebenszeiten von zwei und vier, sowie von drei und über fünf, als auch die Überlebenszeiten von fünf und über fünf durchgeführten LITT- Interventionen statistisch signifikant.



#### 4.3.4 Die Vollständigkeit der LITT

Wie bereits in Methodikteil beschrieben, wurden bestimmte Kriterien festgelegt, nach denen eine hepatische Metastase als vollständig interventionell abladiert anzusehen ist. Werden diese Kriterien herangezogen, so kann festgestellt werden, dass 95 der insgesamt 117 LITT´s eine Nekrose unter bildgebend vollständigem Einschluss der vorherigen Metastase zeigten. 22 Interventionen zeigten dieses Ergebnis nicht. Hier umschloss eine Nekrose die ehemalige Metastase nicht vollständig, sodass diese entweder randbildend bildgebend zu erkennen war, oder nur unvollständig unter Einschluss behandelt wurde. Bei zwei Interventionen konnten keine sicheren Angaben über die Vollständigkeit gemacht werden (siehe Abbildung 37).

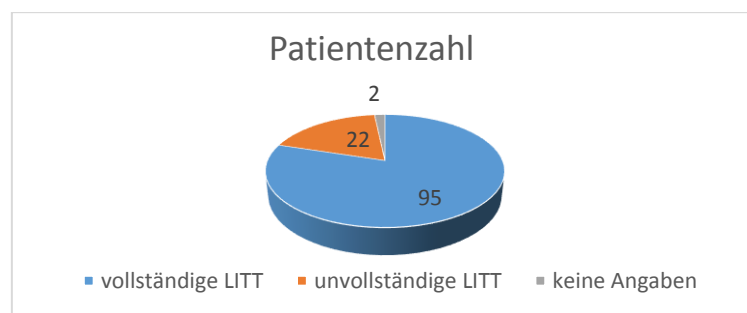


Abbildung 37: Darstellung des Anteils bildgebend als vollständig klassifizierter Interventionen  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Abbildung)

Die mittlere Überlebenszeit nach vollständiger erster LITT betrug 36,74 Monate (Median: 27 Monate). Die mittlere Überlebenszeit nach teilweise vollständiger LITT hingegen betrug 33 Monate (Median 5,0 Monate) und bei unvollständiger LITT durchschnittlich 30,30 Monate (Median: 24 Monate). Mit Hilfe der Kaplan-Meier- Methode wurde das kumulative Überleben für alle drei Gruppen errechnet und grafisch miteinander im Vergleich dargestellt (siehe Abbildung 38).

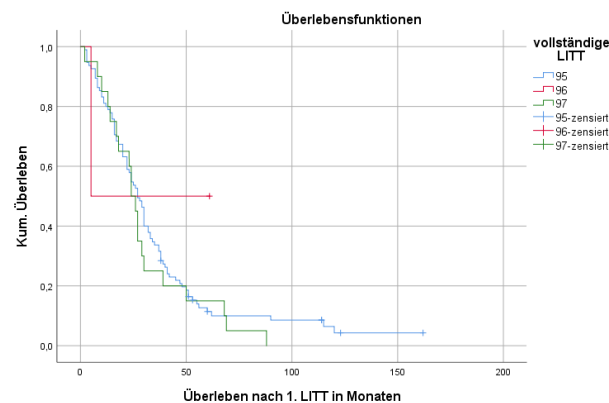


Abbildung 38: kumulatives Überleben bei Vollständigkeit und Unvollständigkeit der Nekrose im Vergleich, 95: vollständige LITT, 96: teilweise vollständige LITT und 97: unvollständige LITT  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Abbildung)

Die Überlebensraten unterscheiden sich zwischen vollständiger und unvollständiger Ablation nicht signifikant. Dies konnte durch den Log- Rank- Test bestätigt werden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

	Signifikanz vollständige LITT	Signifikanz teilweise vollständige LITT	Signifikanz unvollständige LITT
Vollständige LITT	.	0,429	0,457
Teilweise vollständige LITT	0,429	.	0,572
unvollständige LITT	0,457	0,572	.

Tabelle 39: Ergebnisse des Log- Rank- Signifikanztests

(Proksch J. 2018, selbst erstellte Tabelle)

#### 4.3.5 Das Vorhandensein von Komplikationen

Wie bei anderen Behandlung, können auch bei LITT- Interventionen Komplikationen auftreten. Bei 87 Patienten traten keine Komplikationen peri- oder postinterventionell auf. Bei 32 Patienten wurden während oder nach der LITT Komplikationen verzeichnet. Bei der großen Gruppe der Patienten ohne Komplikationen betrug die mittlere Überlebenszeit 37,81 Monate (Median: 27 Monate). Patienten, bei den Komplikationen auftraten, lebten im Mittel 30 Monate (Median: 25 Monate). Dieser Zusammenhang ist auch in der folgenden Kaplan- Meier- Kurve dargestellt (siehe Abbildung 40). Hierbei ist deutlich zu sehen, dass sich die Kurvenverläufe kaum voneinander unterscheiden.

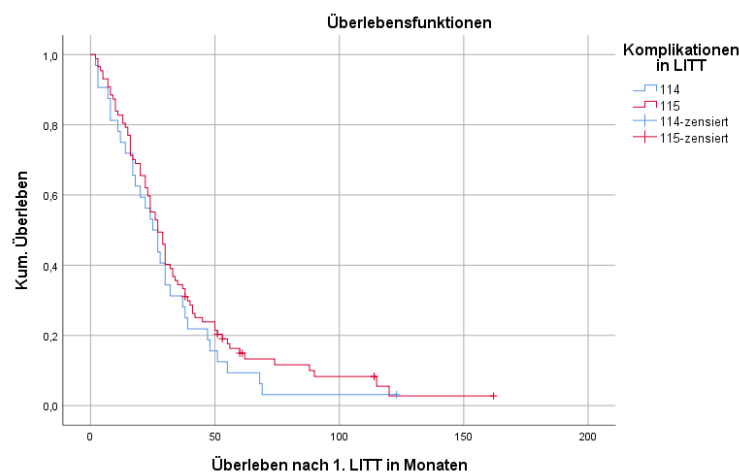


Abbildung 40: Kaplan. Meier- Kurve für das kumulative Überleben bei Vorhandensein/ Abwesenheit von Komplikationen, 114: Komplikationen vorhanden, 115: keine Komplikationen vorhanden  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Kurve)

Die Ergebnisse wurde im Folgenden dem Log- Rank- Test unterzogen, um sie auf Signifikanz zu testen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 41 zusammengefasst.

Komplikationen in der LITT	Signifikanz für vorhandene Komplikationen	Signifikanz für nicht vorhandene Komplikationen
vorhanden	.	0,357
nicht vorhanden	0,357	.

Tabelle 41: Darstellung der Ergebnisse des Log- Rank- Testes zur Signifikanzprüfung des Unterschiedes im kumulativen Überleben mit oder ohne peri- oder postinterventionellen Komplikationen  
(Proksch J. 2018, selbst erstellte Tabelle)

Sowohl der Log- Rank- Test, als auch der Kurvenverlauf verdeutlichen, dass die Ergebnisse nicht statistisch signifikant sind.

#### 4.4 Mortalitätsrate

In die Berechnung der Mortalitätsrate gingen alle Sterbefälle innerhalb der ersten 30 Tage nach stattgehabter LITT- Intervention ein. Innerhalb dieser ersten 30 Tage konnte kein Todesfall verzeichnet werden, sodass eine Mortalitätsrate von null Prozent resultiert.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Die Stellung der LITT innerhalb der Therapie von Metastasen kolorektaler Karzinome**

Patienten mit hepatischen Metastasen Kolorektaler Tumoren überleben nach Diagnosestellung ohne Durchführung einer Behandlung im Mittel sechs bis 12 Monate **(54, 55)**. Die mittlere Überlebenszeit kann jedoch deutlich durch verschiedene Interventionen verlängert werden. Zu diesen zählen die operative Therapie, das Verabreichen von Chemotherapien und thermische Interventionsformen, wie die RFA, die MWA und die LITT. Bei der Behandlung hepatischer Metastasen Kolorektaler Karzinome gilt die operative Entfernung der Metastasen derzeit als Goldstandard. Diese Annahme wird durch die Überlebensraten nach Operation gestützt. Ältere Publikationen beziffern die Fünf- Jahres- Überlebensrate bei diesen Patienten mit 30 bis 40 % **(56)** und deklarieren eine Zehn- Jahres- Überlebensrate von 22 bis 24 % **(57)**. Neuere Publikationen zeigen eine Verbesserung des Outcomes. Hier wird die Fünf- Jahres- Überlebensrate mit 46 bis 60 % angegeben **(58, 15, 59)**. Abdalla et al. spricht beispielsweise in seiner Publikation von einer Fünf- Jahres- Überlebensrate von 58 % und einer Vier- Jahres- Überlebensrate von 65 % **(15)**.

Es konnte gezeigt werden, dass die Ein- Jahres- Überlebensrate nach Operationen bei 89 bis 93%, die Zwei- Jahres- Überlebensrate bei 71%, die Drei- Jahres- Überlebensrate bei 57 % und die Vier- Jahres- Überlebensrate in verschiedenen Publikationen bei 29 bis 40 % lag **(57, 59, 60)**. Die Mortalität operativer Interventionen wird in diesem Zusammenhang mit maximal fünf Prozent beziffert. Problematisch in diesem Zusammenhang ist jedoch, dass nur maximal 25 % der Patienten mit hepatischen Metastasen für eine OP in Frage kommen. Bezogen auf die Gesamtzahl aller Patienten profitieren also nur 10 % von einer Metastasenresektion **(61, 62, 63)**.

Innerhalb der letzten Jahre vollzog sich ein zunehmender Paradigmenwechsel in der Behandlung hepatischer Kolorektaler Metastasen. Galt früher die chirurgische Therapie als einziges kuratives Verfahren, so gewinnen heute zunehmend lokalablativ Verfahren, wie die LITT an Bedeutung. Bei Einsatz der RFA konnten Correga- Gallego et. al. eine mediane Follow- up- Zeit von 31 Monate beobachten. Die mediane Follow- up- Zeit nach Einsatz der MWA betrug innerhalb der Studie hingegen 18 Monate **(64)**. Im Zuge von Studien über das Outcome der RFA werden Ein- Jahres- Überlebensraten von 86 bis 93 %, Drei- Jahres-

Überlebensraten von 45 bis 80 % und Fünf- Jahres- Überlebensraten von bis zu 24 % beschrieben (29, 18).

Die allgemeine Progressionsrate nach Durchführung einer RFA wird mit 2,9 bis 29,7 % in den ersten 12 bis 49 Monaten angegeben und die mittlere Überlebenszeit liegt bei 33,2 Monaten. In dieser von Vogl et. al. publizierten Studie betrug die mittlere Überlebenszeit nach MWA 29,5 Monate (19).

Betrachtet man nun im Vergleich dazu die mittlere Überlebenszeit nach Anwendung der MWA, so liegt diese bei 27 bis 29,7 Monaten (65, 66, 19). Die Drei- Jahres- Überlebensrate beträgt im Vergleich zu den anderen Daten für das kumulative Überleben nach Durchführung einer MWA 51,1 % (65, 66). Der Anteil der beobachteten Lokalrezidive liegt zwischen sieben und fünfzehn Prozent (68, 66, 67). Major- Komplikationen traten bei 2,6 % und Minor- Komplikationen bei 0 bis 0,2 % (69) auf.

Zusätzlich zu den bisher genannten thermischen Ablationsverfahren existieren noch minimalinvasive therapeutische Verfahren. Zu ihnen zählen die CT- gestützte Brachytherapie, die Transarterielle Chemoembolisation und die Radioembolisation.

Diese Verfahren gelten eher als Alternative bei palliativem Therapieansatz, da sie nicht kurativ anwendbar sind. Die CT- gestützte Brachytherapie kann alternativ eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegen die Durchführung anderer Verfahren vorliegen. Die Lokale Tumorkontrollrate nach sechs Monaten wird von Ricke et. al. mit 87 % und nach 12 Monaten mit 70 % beschrieben. Der Anteil der Patienten mit progressionsfreiem Überleben ist jedoch deutlich geringer und beträgt nach sechs Monaten 89 % und nach 12 Monaten 65 %. Innerhalb der Studie konnten bei 28 % der Patienten Nebenwirkungen beobachtet werden (70). Die lokale Tumorkontrollrate betrug innerhalb verschiedener Studien 70 bis 90 % innerhalb der ersten 12 Monate (70, 71, 72).

Als zugleich letztgenannte, aber auch neben der operativen Therapie am bedeutendste Interventionsform, sei hier noch kurz auf die LITT eingegangen. Bei ihr handelt es sich ebenso um ein kurativ, wie palliativ eingesetztes Therapieverfahren.

Im Vergleich mit anderen Lokalablativen Thermischen Interventionsverfahren zeigt sich bei LITT die längste mittlere Überlebenszeit von 33,7 Monaten (RFA: 33,2 Monate, MWA: 29,5 Monate). Gleichzeitig zeigte sich bei LITT mit 0,1 bis 3,5 % die geringste Rate an Major- Komplikationen. Bei Durchführung einer RFA betrug die Rate der Major- Komplikationen 4 bis 33 % und bei Durchführung einer MWA 0 bis 19 % (19).

Oshowo et. al. (20) gibt eine gleichwertige Drei- Jahres- Überlebenszeit von über 50 % für Patienten nach Durchführung einer LITT an. Diese war damit nahezu gleich mit Patienten, die

sich einer Operation unterzogen haben. Gleichzeitig betrug die Letalität nach LITT null Prozent, wohingegen die Letalität nach Resektion fünf Prozent betrug. Somit stellt die LITT eine im Outcome mindestens gleichwertige Alternative zur operativen Resektion von hepatischen Metastasen dar.

In weiteren Publikationen wird die Einjahres- Überlebensraten mit Durchschnittswerten von 94,2 %, die Zwei- Jahres- Überlebensrate mit Durchschnittswerten von 61,5 % und die Drei- Jahres- Überlebensrate mit Durchschnittswerten um 29,2 % beziffert (**21, 22, 23, 24, 25, 27**).

Diese exzellenten Ergebnisse im Outcome werden untermauert durch eine postinterventionelle Mortalität von unter ein Prozent (**29, 30, 31**).

Neben der geringen Mortalität hat die LITT den besonderen Vorteil sehr gewebeschonend angewendet werden zu können.

In einer Studie von Isbert et. al. (**73**) wurden in Rattenlebern in dem linken und rechten Leberlappen Adenokarzinome induziert. Es wurde jeweils ein Lebertumor behandelt und die Auswirkung der Behandlung auf den zweiten Tumor beobachtet. Entscheidende untersuchte Biomarker waren das HGF (hepatic tissue growth factor) und das CTGF (connective growth factor). Verglichen wurden die Auswirkungen von LITT und Operation auf den jeweils kontralateralen Tumor. Nach Durchführung einer LITT wurde vermehrt für CTGF kodierende mRNA gebildet. So wurde das kontralaterale Tumorwachstum gedrosselt. Bei Durchführung einer Operation kontralateral wurde hingegen das Tumorwachstum vermehrt.

Dies könnte ein Erklärungsansatz, bei Übertragbarkeit auf das Verhalten humaner Hepatozyten, für das besonders gute Patienten- Outcome darstellen.

Wichtig ist jedoch, dass die Entscheidung für oder gegen eine Therapie immer eine individuelle ist und einmal interdisziplinär, aber auch in Zusammenarbeit mit dem Patienten, gefällt werden sollte.

## **5.2. Beurteilung der Wichtung der Einflussfaktoren**

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde bei 119 Patienten die Überlebenszeit in Monaten nach erster durchgeführter LITT, sowie möglich Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit beobachtet und ausgewertet.

Bei der Auswertung wurde in patientenbezogene und verfahrensbezogene Einflussfaktoren unterschieden.

Zu den patientenbezogenen Einflussfaktoren zählen: bestehende Komorbiditäten der Patienten, der zeitliche Verlauf der Metastasierung, das Geschlecht der Patienten und die Rolle der extrahepatischen Metastasierung. Zu den Verfahrensbezogenen Einflussfaktoren zählen die Anzahl der verwendeten Applikatoren, die angewendete Leistung, die Gesamtmenge der Behandlungen via LITT, die Vollständigkeit der LITT und das Vorhandensein von Komplikationen peri- und postinterventionell.

Von Interesse war der Einfluss bestehender Komorbiditäten der Patienten auf das Gesamtüberleben nach erster LITT. Hierzu wurde, wie bereits beschrieben, die Klassifikation nach ASA hinzugezogen. Patienten mit der ASA- Klasse Eins lebten mit in den Median 38 Monaten am längsten. Darauf folgten Patienten mit Komorbiditäten der ASA- Klasse Zwei mit 26 Monaten, darauf Patienten mit Komorbiditäten der ASA- Klasse Drei mit einem mittleren Überleben von 17 Monaten nach LITT und schließlich Patienten mit Komorbiditäten der Klasse Vier mit einem Überleben nach LITT von sieben Monaten.

Theoretisch war im Vorfeld davon auszugehen, dass Patienten mit einer höheren ASA- Klasse, also schwereren Komorbiditäten, eher versterben würden, als Patienten mit weniger schwerwiegenden Komorbiditäten. Diese Vermutung konnte innerhalb dieser Studie bestätigt werden. Dieser Zusammenhang hielt der statistischen Prüfung mit dem Log- Rank- Test stand. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im Überleben der Patienten zwischen Komorbiditäten der ASA- Klasse Eins und Drei, im Überleben zwischen den Komorbiditäten der ASA- Klassen Eins und Vier, sowie zwischen den ASA- Klassen Zwei und Drei. Somit konnte dargestellt werden, dass das kumulative Überleben und somit das Outcome der Therapie mittels LITT, durch die Schwere bestehender Komorbiditäten beeinflusst werden kann.

Von weiterem Interesse war der zeitliche Verlauf der Metastasierung. Hierbei wurde in synchrone und metachrone Metastasierung unterteilt. Theoretisch spiegelt der zeitliche Verlauf der Metastasierung den Grad der Progression einer Tumorerkrankung wieder. Patienten mit synchronen Metastasen dürften in ihrer Erkrankung weiter vorangeschritten sein und somit kürzere Überlebenszeiten zeigen. Patienten mit metachronen Metastasen sollten theoretisch



länger überleben, da sie sich in einem deutlich früheren Krankheitsstadium befinden. Innerhalb der Studienpopulation überlebten Patienten mit metachronen Metastasen mit einer medianen Überlebenszeit von 23 Monaten, deutlich kürzer als Patienten mit synchronen Metastasen (mediane Überlebenszeit von 42 Monaten). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,206$ ). Zu beachten ist hierbei, dass der zeitliche Ablauf der Metastasierung lediglich bei insgesamt 27 von 119 Patienten dokumentiert wurde, sodass die zu betrachtende Population zu gering war. Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass die Durchführung einer LITT für Patienten mit metachronen und synchronen Metastasen hinsichtlich des Überlebens gegenüber anderen Verfahren keine nachteiligen Auswirkungen haben. Interessant in diesem Zusammenhang ist der Anteil der Lebenden zum Abfragezeitpunkt. Der Anteil der Lebenden betrug bei Patienten mit metachronen Metastasen 16,7 % und ist somit geringer als der Anteil der Lebenden bei Patienten mit synchronen Metastasen (20 %). Somit könnte die Durchführung einer LITT für Patienten mit synchronen Metastasen verfahrensbedingte Vorteile hinsichtlich des Überlebens für den individuellen Patienten zeigen. Hierzu gehören nicht nur der Gewinn an Lebensqualität durch den verkürzten Krankenhausaufenthalt nach LITT im Gegensatz zu einer OP, sondern auch immunologische Faktoren, die die Proliferation weiterer Metastasen unterdrücken.

Für diese Vermutung war auch das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen von Interesse. Theoretisch ist davon auszugehen, dass das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen für eine fortgeschrittenere Erkrankung spricht und somit mit einer kürzeren Überlebenszeit einhergeht. Allgemein können zwei Wege der Metastasierung voneinander abgegrenzt werden. Zum einen handelt es sich um die vorherig beschriebene hämatogene Metastasierung, zum anderen handelt es sich um die lymphogene Metastasierung. Bei Adenokarzinomen erfolgt zunächst die Tumorzellverschleppung über den Blutweg und zeitlich verzögert die Tumorzellverschleppung über die Lymphbahnen.

Patienten ohne weitere extrahepatische Metastasen lebten nach der ersten Behandlung der hepatischen Metastase durch LITT im Median 33 Monate. Patienten mit extrahepatischen Metastasen überlebten hingegen 24 Monate. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,049$ ). Somit kann die oben beschriebene Theorie bestätigt werden. Es erscheint sinnvoll, dass die LITT nicht mehr nur im palliativen Setting angewendet wird, sondern zunehmend auch in kurativer Intention eingesetzt werden sollte, da Patienten hinsichtlich des Überlebens auch in früheren Tumorstadien ohne zusätzliche extrahepatische Metastasen davon profitieren. Zusätzlich wurde der Anteil der Lebenden zum Abfragezeitpunkt erfasst. Hierbei fiel auf, dass der Anteil der Lebenden in der Gruppe der Patienten ohne extrahepatische Metastasen deutlich

höher war (24 %), als in der Gruppe der Patienten mit zusätzlichen extrahepatischen Metastasen (6,7%).

Ein weiterer patientenbezogener Einflussfaktor ist das Geschlecht des Patienten. Innerhalb der Studie wurden die Überlebenszeiten von 95 Männern und 24 Frauen erfasst. Männliche Probanden überlebten nach erster LITT im Median 27 Monate. Weibliche Probanden überlebten im Mittel 24 Monate. Theoretisch dürfte die Wirkung einer LITT unabhängig vom Geschlecht sein. Innerhalb der erfassten Studienpopulation hatten Männer einen geringfügigen Vorteil von drei Monaten in der Überlebenszeit gegenüber den weiblichen Probanden. Durch den Log- Rank- Test konnte ermittelt werden, dass dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war ( $p=0,224$ ). Somit konnte gezeigt werden, dass das Geschlecht der Probanden keinerlei Einfluss auf das Outcome der Interventionen hat. Auch in der aktuellen Literatur gibt es keine Hinweise auf die unterschiedlichen Auswirkungen thermischer Ablationsverfahren auf Männer und Frauen.

Neben diesen patientenabhängigen Einflussfaktoren wurden mögliche verfahrensabhängige Einflussfaktoren erfasst.

Auffällig bei Einsicht in die Studienprotokolle war, dass, je nach Tumorgröße, unterschiedliche Anzahlen von Applikatoren verwendet wurden. Es ist aus der Literatur bekannt, dass größere Metastasendurchmesser den Einsatz einer größeren Applikatoranzahl nötig machen. Wird nun voraus gesetzt, dass eine größere Metastase für ein progredientes Krankheitsgeschehen spricht, so muss theoretisch davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einer Vielzahl verwendeter Applikatoren ein kürzeres Überleben zeigen.

Innerhalb der Studie betrug die Überlebenszeit nach LITT bei Patienten mit einem verwendeten Applikator im Median 29 Monate. Patienten bei denen zwei Applikatoren innerhalb der ersten LITT verwendet wurden lebten im Median 27 Monate, Patienten mit drei Applikatoren 18 Monate, Patienten mit vier verwendeten Applikatoren 29 Monate und Patienten mit fünf verwendeten Applikatoren 27 Monate. Patienten mit ein oder vier verwendeten Applikatoren zeigten die höchste Überlebensrate, gefolgt von Patienten mit zwei oder fünf verwendeten. Patienten mit drei verwendeten Applikatoren überlebten am kürzesten innerhalb dieser Studienpopulation. Obwohl diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren ( $p=0,779$ ,  $p=0,550$ ,  $p=0,949$ ,  $p=0,591$ ), lässt sich ein Trend aus den Ergebnissen ablesen. Hiernach würde die Verwendung der Multiapplikatortechnik einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten zeigen. Dies gilt jedoch nur für den Einsatz von bis zu vier Applikatoren. Müssen fünf Applikatoren eingesetzt werden, so sinkt die Überlebensrate. Nahezu ähnliche Effekte sind beobachtbar, wenn der Anteil der Lebenden zum Zeitpunkt der Abfrage verglichen wird. In der

Gruppe der Patienten bei denen vier Applikatoren eingesetzt wurden betrug der Anteil der Überlebenden zum Abfragezeitpunkt 14,3 % und war somit am höchsten. Bei Verwendung von fünf Applikatoren lebte zum Abfragezeitpunkt hingegen kein Patient mehr. Ein Erklärungsansatz ist, dass durch die Verwendung mehrerer Applikatoren mehr Gewebe effizienter erfasst wird. Germer et al. postulierten den Ansatz der extraläsionären Rezidive. Hierbei entstünden Rezidive durch nicht vollständige Erfassung aller Tumorzellen im Randbereich der durch LITT entstandener Nekrose (16). Werden nun vier Applikatoren verwendet, so kann dies bedeuten, dass einerseits eine große Metastase vorhanden ist, dass andererseits, eine korrekte Platzierung vorausgesetzt, der Sicherheitssaum der Ablation aber auch größer ist, als bei der Verwendung von beispielsweise zwei Applikatoren. Damit könnte die Rate der extraläsionären Rezidive gesenkt werden, was sich wiederum positiv auf das Überleben der Patienten auswirkt.

Ein weiterer, die Ergebnisse der LITT eventuell beeinflussender Parameter, könnte die verwendete Leistung in Watt sein. Auf Grund der Studienprotokolle wurde in Leistungen von 14 Watt, über und unter 14 Watt unterschieden. Am häufigsten wurden innerhalb der ersten LITT- Interventionen Leistungen von über 14 Watt eingesetzt. Patienten, bei denen 14 Watt Leistung verwendet wurde, überlebten 28 Monate. Patienten bei denen Leistungen von über 14 Watt angewandt wurden überlebten hingegen 30 Monate und Patienten, bei denen Leistungen unter 14 Watt angewendet wurden, lebten 8 Monate. Ein anderes Bild ergibt sich, wenn man den Anteil der Lebenden zum Zeitpunkt der Abfrage untersucht. Er beträgt bei der Patientengruppe mit einer Leistung von 14 Watt 15,6 %. In der Gruppe, der mit unter 14 Watt Laserleistung behandelten Patienten lebten zum Zeitpunkt der Abfrage keine Patienten mehr. Der Anteil lebender Patienten bei denen über 14 Watt eingesetzt wurden betrug 3,8 %. Durch die Berechnung mit dem Log- Rank- Test konnte festgestellt werden, dass die Unterschiede in der Überlebenszeit zum Teil statistisch signifikant sind ( $p=0,000087$ ,  $p=0,78$ ,  $p=0,000010$ ). Die Höhe der Temperatur im Gewebe ist entscheidend für die Ausbildung der Nekrose und deren Größe. Germer et. al. beschrieben, dass ab einer Temperatur von 55 °C eine weitere Temperaturerhöhung nur wenig Effekt auf die Größe der Nekrosezone hat. Weiterhin konnte in selbigen Experiment gezeigt werden, dass Temperaturen von mindestens 60 °C nötig sind, damit alle Tumorzellen vollständig nekrotisieren und die Zahl der Rezidive gesenkt wird (16). Werden die Ergebnisse dieser Studie auf die in Greifswald durchgeführte Studie übertragen, so kann eine Erklärungsansatz für die Unterschiede in den Überlebenszeiten sein, dass bei einer Leistung um 14 Watt die erforderlichen Temperaturen von 60 °C im Gewebe erreicht werden. Eine geringfügige Verringerung der Leistung wirkt sich kaum auf die Temperatur im Gewebe

aus, sodass die nötigen 60 °C immer noch erreicht werden. Eine weitere Erhöhung der Leistung mit einhergehender Erhöhung der Temperaturen, hat, dem Experiment von Germer et al. zu Folge, keinen weiteren Einfluss auf die Größe der Nekrosezone und somit auch keinen Einfluss auf das Outcome. So ist auch hier der Unterschied im Überleben verglichen zwischen 14 Watt und über 14 Watt verwendeter Leistung nicht statistisch signifikant, wohl aber der Unterschied im Überleben zwischen unter 14 Watt im Vergleich zu 14 Watt verwendeter Leistung, sowie zwischen über 14 Watt und unter 14 Watt verwendeter Leistung.

Die innerhalb der Studie betrachteten Patienten erhielten unterschiedlich viele LITT´s. Es kann nun angenommen werden, dass Wiederholungen von Laser- Interventionen aus zwei Gründen durchgeführt werden. Zum Ersten können sie nötig werden, weil die erstmalig behandelte Metastase nicht vollkommen abladiert wurde, und zum Zweiten können sie durchgeführt werden, weil multiple Metastasen vorhanden sind und somit mehrere Metastasen nacheinander behandelt werden müssen. Vorstellbar wäre nun, dass das Vorhandensein mehrerer Metastasen für ein stärker fortgeschrittenes Tumorstadium spricht, und somit die Patienten weniger lange leben müssten. Für den Fall, dass Reablationen nach unvollständiger Nekrose nötig sein sollten, müsste durch die Unvollständigkeit der LITT das Rezidivrisiko lokal gesteigert sein. Auch das müsste sich verkürzend auf die Überlebenszeit nach LITT auswirken.

Innerhalb der Studienpopulation konnte beobachtet werden, dass Patienten mit einer Gesamtzahl von über fünf LITT´s am längsten nach Intervention überlebten (Median 56 Monate). Dieser Untergruppe folgte die Gruppe der Patienten mit fünf stattgehabten LITT´s (Median 37 Monate) und dann die Patientengruppe mit drei stattgehabten LITT´s (Median 29 Monate) nach. Patienten deren hepatische Metastasen mit einer Intervention behandelt wurden, überlebten im Median 27 Monate und Patienten mit zwei stattgehabten LITT- Interventionen 26 Monate. Am kürzesten überlebten Patienten nach vier durchgeführten Interventionen (16 Monate). Wie bereits in den Ergebnissen dargestellt, sind die Unterschiede in den Überlebenszeiten zum Teil statistisch signifikant. Hervorzuheben sind hier die Unterschiede im Überleben im Vergleich zwischen einer und vier stattgehabten LITT´s ( $p=0,029$ ), zwischen zwei und vier stattgehabten Interventionen ( $p= 0,034$ ), zwischen drei und über fünf stattgehabten LITT´s ( $p= 0,013$ ), zwischen vier und über fünf durchgeführten LITT-Ablationen ( $p= 0,001$ ), sowie zwischen fünf und über fünf durchgeführten thermischen Ablationen mittels LITT ( $p= 0,018$ ).

Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse könnte sein, dass zusätzliche Wiederholung der Interventionen vom Patienten erlebt werden müssen. Diese Reablationen sind nicht sofort anschließend an eine Laser- Intervention durchführbar, sodass einige Patienten, die bereits ein

weit fortgeschrittenes Tumorstadium haben, keiner weiteren LITT zugeführt werden können. Zusätzlich wäre auch denkbar, dass bei Planung einer Laser- Induzierten- Thermotherapie bei Reablation ein größerer Sicherheitsabstand entsteht, da es zu Überschneidungen im Raum der Nekrosen kommt.

In diesem Zusammenhang ist jedoch anzumerken, dass innerhalb der Untergruppen nicht nach Reablation der gleichen Metastase und erstmaliger Ablation erneut aufgetretener Metastasen unterschieden wurde. Somit wäre es auch durchaus denkbar, dass Patienten mit mehreren LITT- Interventionen mehrere Metastasen hatten, die nacheinander auftraten und behandelt wurden. Somit ist die hohe Zahl der Interventionen im Verlauf der Erkrankung entstanden und kein Zeugnis eines hohen Progresses, sondern hat prozessualen Charakter. Dies würde auch erklären, warum eine gesteigerte Gesamtzahl an Interventionen keinen negativen Einfluss auf das Überleben zeigt.

Um nun weiter auf den Unterschied zwischen Reablationen und den Prozesscharakter der LITT' s einzugehen, wurde die Vollständigkeit der Nekrose erfasst.

Die mediane Überlebenszeit in der Gruppe der Patienten mit bildgebend vollständiger Nekrose betrug 27 Monate. Patienten, bei denen 24 Stunden nach der ersten LITT eine unvollständige Nekrose detektiert wurde, überlebten hingegen 24 Monate. Die Unterschiede im Überleben waren nicht statistisch signifikant ( $p=0,429$ ,  $p=0,457$ ).

Somit hatte hier die Vollständigkeit der Nekrose innerhalb der ersten LITT keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. Um diesen Umstand zu klären, muss erwähnt werden, dass der Anteil der vollständigen LITT' s bei den ersten Interventionen geringer war als bei Reablationen. Somit kann die Vollständigkeit bei erster LITT keinen Einfluss auf das Patientenoutcome haben, da Patienten mit unvollständiger Nekrose in den meisten Fällen einer erneuten LITT zugeführt wurden, welche dann häufig vollständig war. Somit waren im Endeffekt viel mehr Ablationen erfolgreich, obwohl bildgebend keine vollständige Nekrose zu sehen war.

Zudem berichteten Vogl. et. al. bereits 2008 über systemisch immunologische Auswirkungen der LITT. Hierbei soll es zur Aktivierung der unspezifischen Immunabwehr durch Nekrosebildung kommen, was postinterventionell den Effekt der LITT verstärkt **(18)**.

Zusätzlich berichteten sowohl Kühn et. al. **(51)**, als auch Nikfariam et al. **(52)**, dass das maximale Ausmaß einer Nekrose bildgebend nach 48 Stunden erreicht ist. Die bildgebende Kontrolle wurde jedoch nach 24 Stunden durchgeführt. Somit könnte es durchaus möglich sein, dass einige der als unvollständig systematisierten Nekrosen nach Ablauf der 48 Stunden doch als vollständig zu erachten gewesen wären.

Wie bei nahezu allen medizinischen Therapien können Komplikationen im Verlauf auftreten. Interessant in diesem Zusammenhang war nun, ob sich das Auftreten von Komplikationen peri- und postinterventionell negativ auf das Überleben der Patienten auswirkt.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten, bei denen keine Komplikationen auftraten, betrug 27 Monate. Patienten, bei denen Komplikationen auftraten, lebten nach der ersten durchgeführten LITT im Median 25 Monate. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht statistisch signifikant ( $p=0,357$ ). Somit scheint das Auftreten von Komplikationen keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben zu haben. In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass es sich bei allen aufgetretenen Komplikationen um beherrschbare gehandelt hat. Die Mortalitätsrate betrug null Prozent.

Das Nicht- Auftreten von Komplikationen ist demnach am wahrscheinlichsten als Indikator für eine hohe Qualität in der Durchführung zu werten, denn als tatsächlicher Einflussfaktor auf das Outcome der Patienten. Zusätzlich sollte bedacht werden, dass das Auftreten von Komplikationen eine Entlassung der Patienten erheblich verzögern und somit die Lebensqualität schmälern kann.

### 5.3. Überlebenszeitanalysen im Vergleich

Die Tabelle 42 verdeutlicht die unterschiedlichen publizierten Überlebensraten und die veröffentlichten mittleren Überlebenszeiten in Monaten. Vergleichend dazu werden die mittleren Überlebenszeit, sowie das kumulative Überleben der beobachteten Studienpopulation aufgeführt.

<b>Autor</b>	<b>Jahr der Publikation/ Verschriftlichung</b>	<b>1- JÜR</b>	<b>3- JÜR</b>	<b>5- JÜR</b>	<b>mittlere Überlebenszeit in Monaten</b>
Oshowo et. al. (20)	2003	/	> 50 %	/	/
Eickmeyer et. al. (26)	2007	93%	56%	/	31,2 ± 2,4
Puls R. MD et. al. (27)	2009	95,70%	72,50%	33,40%	/
Wiggermann et. al. (74)	2012	/	/	44%	29
Vogl et. al. (75)	2013	94%	72,4 - 77 %	56%	23 - 45,6
Studienpopulation im Vergleich	2016	80,67 %	33,61 %	11,76 %	36

Tabelle 42: Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Publikationen hinsichtlich des kumulativen Überlebens, sowie der mittleren Überlebenszeit in Monaten

Proksch, J., 2018: selbst erstellte Tabelle

Aus der Tabelle geht hervor, dass sich die beschriebene mittlere Überlebenszeit in einer Spanne von 23 bis maximal 32,6 Monaten bewegt. Im Gegensatz dazu betrug das mittlere Überleben der in der Studienpopulation erfassten Patienten 36 Monate. Somit liegt selbige über den bisher publizierten mittleren Überlebenszeiten. Die Ein- Jahres- Überlebensraten betrugen über die Jahre hinweg in den Publikationen relativ stabil 93 bis 95,7 %. Im Gegensatz dazu betrug die Ein- Jahres- Überlebensraten der beobachteten Patienten dieser Studie nur 80,67 % und lag somit unter dem bisher beobachteten Durchschnitt. Auch die innerhalb der Studie beobachtete Drei- Jahres- Überlebensrate war mit 33,61 % deutlich geringer, als die bisher publizierten Drei- Jahres- Überlebensraten (50 bis 77 %). Zusätzlich lässt sich im Verlauf der Publikationen erkennen, dass Drei- Jahres- Überlebensraten von 50% eher bei älteren Publikationen beschrieben wurden und diese ab 2009 deutlich auf über 70 % gesteigert werden konnte. Die

bisher veröffentlichten Fünf- Jahres- Überlebensraten betrugen 33,4 bis 56 %. Auch hier lag die innerhalb der Studie beobachtete Fünf- Jahres- Überlebensrate mit 11,76 % deutlich unter den bisher publizierten Ergebnissen. Einschränkend muss hierbei jedoch angemerkt werden, dass beispielsweise bei Wiggermann et. al. (74) bei einer mittleren Überlebenszeit von 47 Monate nur bei Patienten mit vollständiger Ablation ausgegangen werden kann. Patienten mit unvollständiger Ablation überlebten im Mittel hingegen nur 25 Monate. Auch die in der Tabelle erwähnten Ein-, Drei- und Fünf- Jahres- Überlebensraten beziehen sich jeweils auf vollständige Ablationen. Die mittlere Fünf- Jahres- Überlebensrate bei Patienten mit unvollständiger Ablation betrug lediglich 20 %, was den innerhalb der von mir ausgewerteten Studie verzeichneten Werten deutlich näher kommt. In den anderen erwähnten Studien wird nicht weiter differenziert, ob es sich um vollständige oder unvollständige Ablationen gehandelt hat. Innerhalb der aktuellen untersuchten Studienpopulation wurde bei der Berechnung des Gesamtüberlebens und der Ein- Drei- und Fünf- Jahres- Überlebensrate nicht genauer in vollständige und unvollständige Ablationen unterschieden, was die eher schlechteren Werte erklären könnte. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit vollständiger Ablation, isoliert betrachtet, Werte zeigen würden, die sich eher den anderen Publikationen annähern. Allerdings wirkte sich hier die insgesamt eher kleine Studienpopulation limitierend aus, sodass die Patienten nicht weiter differenziert wurden.

Innerhalb der Publikationen wird zusätzlich oftmals in zentrale und periphere Metastasen unterschieden. Durch den bereits beschriebenen Heat- Sink- Effekt sind zentral gelegene Metastasen häufig schwieriger zu behandeln und die Patienten mit zentralen Metastasen zeigten verkürzte Überlebenszeiten nach LITT. Innerhalb dieser Studie wurde nicht weiter in zentrale und periphere Metastasen unterschieden, was wiederum dazu geführt haben könnte, dass die Zahlen negativ von den bisher publizierten Daten abweichen.

Als besonders interessant ist jedoch der Fakt einzuschätzen, dass die Raten des kumulativen Überlebens geringer sind, im Gegensatz dazu aber die mittlere Überlebenszeit deutlich höher ist als bei den Publikationen. Dieser Umstand könnte dadurch erklärt werden, dass die LITT- Behandlung bei einigen Patienten innerhalb der Studienpopulation besonders wirkungsvoll war, weshalb sie deutlich länger überlebt und somit die mittlere Überlebenszeit nach oben hin aufgewertet haben.

Bedingt durch die geringe Anzahl der Studienteilnehmer, sowie die mangelnde Differenzierung in periphere und zentrale Metastasen innerhalb der Mehrzahl der Publikationen, sollten die Ergebnisse eine Wertung mit kritischer Distanz erlauben.



Somit scheint es, dass die Durchführung der einzelnen Interventionen durch nur einen Behandler, keinen statistisch signifikanten Vorteil im Überleben hat. Generell ist es wohl eher so, dass das Procedere standardisiert sein sollte, was oftmals der Hauspolitik entspricht. Einen positiven Einfluss zeigt die Durchführung aller LITT durch nur einen Behandler hingegen bei der Mortalitätsrate. Sie betrug innerhalb der in Greifswald aktuell durchgeführten Studie 0 %. Zum Vergleich wird von der Arbeitsgruppe um Vogl (75) eine Mortalitätsrate von 0,1 % beschrieben.

#### **5.4. Kritische Bewertung der Arbeit**

Innerhalb dieser Studie wurden retrospektiv die Daten von 119 Patienten betrachtet. Es handelt sich hierbei also um eine eher geringere Anzahl an eingeschlossenen Studienteilnehmer, was Einfluss auf die statistische Signifikanz der einzelnen beobachteten Parameter nahm. In den meisten Fällen konnten so beeinflussende Trends ermittelt werden und weniger Unterschiede, die statistisch signifikant waren. Aus diesem Grunde können die Ergebnisse als Grundlage weiterführender Studien mit mehr Teilnehmerzahlen betrachtet werden. Innerhalb einer Studienpopulation mit größeren Teilnehmerzahlen könnten so die Trends in statistisch signifikante Einflussfaktoren umgewandelt werden.

Wie bereits erwähnt, handelte es sich hierbei um eine retrospektive Studie in der die Überlebenszeit und mögliche Einflussfaktoren darauf erfasst werden sollten. Neben der Überlebenszeit ist für die meisten Patienten und Behandler aber auch die Lebensqualität von großem Interesse. Zur Erfassung selbiger wäre ein prospektives Studiendesign mit Erfassung geeigneter Parameter besser geeignet. Somit lässt diese Studie auch hier Raum für künftige, weiterführende Arbeiten.

Aus den einzelnen Patientenakten ging zudem nicht hervor, wie viel Zeit zwischen Diagnosestellung und Operation, oder wieviel Zeit zwischen Diagnosestellung und LITT vergangen war. Aus der Literatur ist bekannt, dass Patienten oftmals erst nachdem andere therapeutische Möglichkeiten ausgeschöpft wurden, eine LITT in Anspruch nehmen. In vielen anderen publizierten Studien wird häufig bei Nennung der Überlebenszeit- Raten nicht genauer präzisiert, welcher Ursprungspunkt vorlag und ob sie sich auf den Zeitpunkt der Diagnose, oder auf den Zeitpunkt ab Intervention beziehen. Um dies genauer zu präzisieren, wurde hier bewusst der Zeitpunkt ab erster durchgeführter LITT gewählt. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien könnte dadurch eingeschränkt werden.

Innerhalb der Studienpopulation war bei fünf Patienten kein genaues Todesdatum zu eruieren. Hierbei wurde in Absprache mit dem jeweiligen Hausarzt und unter Beachtung des palliativen Grundzustandes der Patienten der letzte Kontakt zum Hausarzt oder Krankenhaus als Endpunkt gewählt.

Weiterhin wurden bestehende Komorbiditäten der Patienten anhand der ASA- Klassifikation erfasst, um deren Einfluss auf das Überleben zu beobachten. Üblicherweise hat der visuelle Eindruck dabei auf die Entscheidung um welche Klasse es sich handelt einen entscheidenden Einfluss. Dieser visuelle Eindruck konnte nicht erfasst werden, da kein Patientenkontakt stattfand und die Komorbiditäten anhand der Patientenakten erfasst wurden. Zusätzlich fand

das Tumorleiden der Patienten keinen Eingang in die ASA – Klassifikation, da die Patienten dadurch per se bereits eine ASA- Klasse Zwei oder – Drei aufgewiesen hätten.

## 5.5. Schlussfolgerungen

Basierend auf den gesammelten und den in Publikationen veröffentlichten Daten lässt sich schlussfolgern, dass das Patientenoutcome hinsichtlich des Kumulativen Überlebens und der mittleren Überlebenszeit bei der Behandlung hepatischer Metastasen Kolorektaler Karzinome bei operativen und laserinduzierten thermotherapeutischen Ablationsverfahren nahezu gleichwertig ist. Somit ist die LITT nicht mehr nur eine Option innerhalb der palliativen Therapie, sondern kann zunehmend auch kurativ eingesetzt werden. Trotzdem entscheiden sich Patienten und Therapeuten häufig für eine operative Intervention. Limitierend ist hier der Faktor, dass nur ein geringer Teil der Patienten für eine operative Behandlung in Frage kommt. Für all diejenigen Patienten, die über irresektable hepatische Metastasen verfügen, stellt die LITT unter den lokalablativen thermischen Interventionsverfahren eine gute Alternative dar. Das Outcome der Patienten hinsichtlich der mittleren Überlebenszeit, aber auch hinsichtlich des Kumulativen Überlebens, der Komplikations- und Mortalitätsraten, rangiert deutlich vor anderen lokalablativen Verfahren. In diesem Zusammenhang hat besonders das zunehmende Verständnis immunologischer Zusammenhänge im Gewebe nach Durchführung der LITT zur verbesserten Anwendung selbiger und damit zu einem verbessertem Outcome geführt.

Eine im Vorfeld der Arbeit aufgestellte Hypothese war, dass Faktoren existieren, welche das Patientenoutcome hinsichtlich der mittleren Überlebenszeit und des Kumulativen Überlebens beeinflussen. Einer dieser Faktoren stellte die Anzahl der verwendeten Applikatoren dar. Rein theoretisch würde die Verwendung einer größeren Applikatormenge für einen größeren Metastasendurchmesser sprechen, was sich negativ auf das Patientenoutcome auswirken müsste. Tatsächlich konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass sowohl Patienten mit einem verwendeten Applikator, als auch Patienten mit vier verwendeten Applikatoren am längsten überlebten. Somit scheint beim Einsatz der Multiapplikatortechnik mehr Gewebe effizienter thermisch erfasst zu werden. Gleichzeitig steht die Verwendung nur eines Applikators im Zusammenhang mit einer kleinen Metastasengröße, was wiederum auch als Zeichen eines früheren Krankheitsstadiums einen Überlebensvorteil bietet.

Ein weiterer untersuchter Parameter war die verwendete Laserleistung. Es wurde die These aufgestellt, dass eine höhere Laserleistung einen Überlebensvorteil bieten würde. Diese These konnte teilweise untermauert werden. So bestanden statistisch signifikante Unterschiede im Überleben im Vergleich zwischen unter und über 14 Watt verwendete Laserleistung, sowie im Überleben im Vergleich zwischen unter 14 Watt und genau 14 Watt, jedoch kein Unterschied zwischen 14 Und über 14 Watt.

Zudem wurde im Vorfeld die These formuliert, dass eine höhere Metastasenzahl mehr Interventionen nötig macht, was wiederum ein Prädiktor für ein fortgeschrittenes Tumorstadium sein könnte. Somit sollte die Überlebenszeit bei Patienten mit vielen Interventionen verkürzt sein, gegenüber Patienten mit weniger Interventionen. Auch diese These konnte widerlegt werden. Patienten mit einer Gesamtzahl von über fünf Interventionen überlebten innerhalb der Studienpopulation am längsten. Somit stellt das Vorhandensein mehrerer Metastasen und die Anwendung mehrerer LITT- Interventionen keine Kontraindikation für eine erneute LITT dar.

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass innerhalb der aktuellen Studie, die Zahl und Schwere der Komorbiditäten ein prognostischer Parameter für die mittlere Überlebenszeit der Patienten ist. Theoretisch wäre in diesem Zusammenhang davon auszugehen, dass einerseits der Tumorprogress mit zunehmendem Alter verlangsamt von statten geht, andererseits ältere Patienten über mehr und schwerere Komorbiditäten verfügen und sich dieser Fakt somit negativ auf das Überleben auswirkt. Die hier ermittelten Unterschiede in den Überlebenszeiten zeigten sich statistisch signifikant. Somit konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von Komorbiditäten auch weiterhin keine Kontraindikation für die Durchführung einer LITT darstellt, dass jedoch ein Vorteil hinsichtlich der Überlebenszeit für Patienten mit weniger und weniger schweren Komorbiditäten besteht.

Eine weitere aufgestellte These war, dass das Vorhandensein metachroner Metastasen einen negativen Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit hat. Innerhalb der Studienpopulation überlebten Patienten mit metachronen Metastasen zwar kürzer als Patienten mit synchronen Metastasen, jedoch war dieser Unterschied in der Überlebenszeit nicht statistisch signifikant.

Das Vorhandensein zusätzlicher extrahepatischer Metastasen hatte, wie bereits im Vorfeld vermutet, negative Auswirkungen auf das Patientenoutcome. Somit stellt das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen zwar keine Kontraindikation für die Anwendung einer LITT dar, wirkt sich jedoch negativ auf das Überleben aus.

Weiterhin wurde im Vorfeld davon ausgegangen, dass die Durchführung der Interventionen durch nur einen Behandler zu einem verbesserten Patientenoutcome führen würde. Es zeigte sich, dass dieser Umstand keinen Überlebenszeitvorteil mit sich brachte. Zugleich waren die Mortalitätsrate und die Komplikationsrate geringer. Auch wurden die vorhandenen Komplikationen vergleichbarer.

Im Rahmen der Datenerfassung wurden zudem die Überlebenszeiten von Männern und Frauen verglichen. Die hier auftretenden Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Auch waren die erfassten und ausgewerteten Unterschiede der Überlebenszeiten hinsichtlich der

Vollständigkeit der Nekrose 24 Stunden nach Durchführung der Interventionen, sowie das Auftreten von Komplikationen, nicht statistisch signifikant.

Anhand dieser Studie wurde exemplarisch an einigen Patienten gezeigt, welche patienten- und verfahrensassoziierten Faktoren das mittlere Überleben nach LITT beeinflussen können.

## 6. Zusammenfassung

Innerhalb der beschriebenen Studie wurden retrospektiv vormals erhobene Daten von 119 Patienten mit hepatischen Metastasen kolorektaler Tumoren hinsichtlich ihrer mittleren Überlebensrate und potenzieller Einflussfaktoren darauf nach Behandlung mit Laser-Induzierter- Thermotherapie ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Abfrage der Daten waren 110 der 119 Patienten verstorben. Die mittlere beobachtete Überlebenszeit betrug 36 Monate. Im Median lag die mittlere Überlebenszeit bei 27 Monaten (95 %- Konfidenzintervall von 29,8 Monaten bis 42,5 Monaten), wobei insgesamt eine Spanne der Überlebenszeit von zwei bis 162 Monaten beobachtet werden konnte. Die Ein- Jahres- Überlebensrate konnte innerhalb der Population mit 80,67 %, die Drei- Jahres- Überlebensrate mit 33,61 % und die Fünf- Jahres- Überlebensrate mit 11,76 % beziffert werden. Verglichen mit dem beschriebenen Outcome anderer publizierter Studien, lässt sich demnach feststellen, dass die operative Resektion hepatischer Metastasen kolorektaler Tumoren derzeit in der kurativen Therapie den Goldstandard darstellt. Die Fünf- Jahres- Überlebensrate solcherart behandelter Patienten wurde mit 46- 60 % **(15)** beschrieben und liegt somit deutlich über der innerhalb dieser Studie ermittelten Überlebensrate. Einschränkend wirken jedoch, der geringe Anteil der Patienten, die operativ versorgt werden können, sowie die auftretenden peri- und postoperativen Risiken. So konnte durch Literaturrecherche eine Mortalitätsrate von bis zu fünf Prozent ermittelt werden **(61, 62, 63)**.

Alternativ zur LITT können weitere lokalablativ Verfahren eingesetzt werden. Auch hierbei konnte durch Literaturrecherche und den unmittelbaren Vergleich des Patientenoutcomes zwischen den publizierten Studien und den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten festgestellt werden, dass die LITT eine gesonderte und herausragende Stellung einnimmt. Insgesamt lebten mit LITT behandelte Patienten im Mittel nach der Intervention 33,7 Monate **(19)**. Zusätzlich wurden in der Literatur Major- Komplikationsraten von 0,1 bis 3,5 % beschrieben **(19)**. Die mittlere Überlebenszeit der in diese Studie eingeschlossenen Patienten war somit mindestens gleichwertig mit der mittleren Überlebensrate in bereits publizierten Studien. Die Ein- Jahres- Überlebensrate wurde jedoch als gemindert gegenüber der Ein- Jahres- Überlebensrate anderer Studien ermittelt. Sie betrug innerhalb der Studienpopulation 80,67 %. Im Gegensatz dazu betrug die Ein- Jahres- Überlebensraten der Patienten innerhalb der recherchierten Studien über das Outcome nach LITT 93 bis 95,7 % **(26, 27, 75)**.

In einigen publizierten Studien wurde die Drei- Jahres- Überlebensrate mit 29,2 % beziffert **(27)**, in anderen Studien hingegen wurde sie mit 50 bis 77 % angegeben. Mit einer Drei- Jahres-

Überlebensrate von 33,61 % liegt die mittlere Überlebenszeit also unterhalb dieses Bereiches. Dieser weite Bereich ist durch unterschiedliche Ausschlusskriterien innerhalb der verschiedenen Studien zu erklären. In einigen Studien wurden Patienten, die zentrale Metastasen aufwiesen, nicht in die zu betrachtende Studienpopulation aufgenommen. Da besonders zentral lokalisierte Metastasen nur erschwert lokalablativen Verfahren zugänglich sind und die Wirkung selbiger Verfahren hier eingeschränkt ist, kann ein Ausschluss von Patienten mit zentralen Metastasen zu einer Verbesserung des Outcomes führen.

Der beschriebene Trend spiegelt sich auch in der verzeichneten Fünf- Jahres- Überlebensrate wieder. Die Fünf- Jahres- Überlebensrate konnte mit 11,76 % in der aktuellen Studienpopulation errechnet werden. In der Literatur zu findende Fünf- Jahres- Überlebensraten bewegen sich jedoch im Bereich von 33,4 bis 56 % **(26, 74, 75)**. Ein Erklärungsansatz für diese Tatsache könnte sein, dass innerhalb der aktuell durchgeführten Studie, im Gegensatz zu publizierten Studien, keine weitere Differenzierung in vollständige und unvollständige LITT vorgenommen werden konnte, da lediglich die Daten einer begrenzten Studienpopulation zur Auswertung zur Verfügung standen.

Die in dieser Studie erfasste Mortalität von null Prozent liegt zudem noch unter der üblichen, ohnehin sehr geringen, bereits beschriebenen Mortalitätsrate von maximal einem Prozent **(29, 31)**.

Von weiterem Interesse waren zusätzlich auftretende Einflussfaktoren, sowie im Umkehrschluss bei vorhandener Beeinflussung die künftige Modulation und Anpassung des Therapieprocederes zur weiteren Verbesserung der Intervention. Hierbei wurde, wie bereits beschrieben, in patienten- und verfahrensbezogene Einflussfaktoren unterschieden.

Patientenbezogene Einflussfaktoren, welche tatsächlich statistisch signifikante Auswirkungen auf die mittlere Überlebenszeit der Patienten hatten, waren die Schwere der Komorbiditäten- klassifiziert nach ASA- und das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen. Hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes der Metastasierung konnte hingegen festgestellt werden, dass Patienten mit synchron auftretenden Metastasen ein längeres Überleben zeigen. Da dieser Trend jedoch nicht statistisch signifikant war, stellen metachron auftretende Metastasen auch zukünftig kein Ausschlusskriterium für die Behandlung in kurativer Absicht dar. Hinsichtlich des Einflusses des Geschlechtes auf das Patientenoutcome konnte gezeigt werden, dass in dieser Studie keine Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeiten bestanden.

Von weiterem Interesse war die Frage nach der Beeinflussung der mittleren Überlebenszeit durch das Vorhandensein zusätzlicher extrahepatischer Metastasen bei Intervention. Hier



konnte gezeigt werden, dass zusätzlich vorhandene extrahepatische Metastasen einen negativen Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit haben.

Auch hinsichtlich des Einflusses verfahrensbezogener Parameter konnten statistisch relevante Thesen formuliert werden. Zudem konnten auch hier Trends festgestellt werden, die durch weitere Studien mit mehr Studienteilnehmern untermauert werden könnten.

Beispielsweise scheint sich die Anwendung der Multi- Applikator- Technik positiv auf die mittlere Überlebenszeit auszuwirken. Auch bietet eine angewendete Laserleistung von mindestens 14 Watt einen signifikanten Überlebensvorteil. Zudem hat die Menge der durchgeführten LITT- Interventionen einen Einfluss auf die Überlebenszeit. Wohingegen die Gesamtmenge der durchgeführten Interventionen, die Vollständigkeit der Nekrosen bei einzelnen Interventionen und das Vorhandensein von Komplikationen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zeigen. Vielmehr scheint beispielsweise das Nichtvorhandensein von Komplikationen ein Indikator für eine gute Qualität der Patientenversorgung zu sein.

Basierend auf den erhobenen Daten und den Daten der bereits publizierten Studien, lässt sich feststellen, dass die LITT auch in Zukunft einen großen Stellenwert innerhalb der Behandlung hepatischer Metastasen kolorektaler Tumoren einnehmen wird. Es ist dabei davon auszugehen, dass dieses Verfahren nicht mehr nur in palliativer Intention angewendet werden muss, sondern vielmehr eine gute kurative Behandlungsoption als Alternative zum operativen Vorgehen darstellt.

Innerhalb dieser Studie konnte zudem gezeigt werden, dass ein standardisiertes Vorgehen innerhalb der Interventionen einen Überlebensvorteil für die Patienten bietet, die Durchführung durch nur einen Behandler jedoch keine statistisch signifikanten Vorteile für das Patientenoutcome hinsichtlich der mittleren Überlebenszeit mit sich bringt. Durch dieses Procedere konnte jedoch die Mortalität nochmals auf einen Wert von Null gesenkt werden und auftretende Komplikationen wurden vergleichbarer.

## 7. Literatur

- 1 Kramme, Dipl.- Ing. Rüdiger (2011): Medizintechnik, Verfahren- Systeme- Informationsverarbeitung. Mit 926 Abbildungen, davon 123 in Farbe, und 161 Tabellen. 4. Vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, S.457
- 2 Bown, S. G. (1983): Phototherapy in tumors. In: World journal of surgery 7 (6), S. 700- 709
- 3 Manfredi, Sylvain; Lepage, Côme; Hatem, Cyril; Coatmeur, Olivier; Faivre, Jean; Bouvier, Anne-Marie (2006): Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. In: Annals of surgery 244 (2), S. 254–259. DOI:10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf.
- 4 Harries, S. A.; Amin, Z.; Smith, M. E.; Lees, W. R.; Cooke, J.; Cook, M. G. et al. (1994): Interstitial laser photocoagulation as a treatment for breast cancer. In: The British journal of surgery 81 (11), S. 1617–1619.
- 5 Leporrier, J.; Maurel, J.; Chiche, L.; Bara, S.; Segol, P.; Launoy, G. (2006): A population-based study of the incidence, European journal of cancer (Oxford, England : 1990) management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. In: The British journal of surgery 93 (4), S. 465–474. DOI: 10.1002/bjs.5278.
- 6 Stangl, R.; Altendorf-Hofmann, A.; Charnley, R. M.; Scheele, J. (1994): Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. In: Lancet (London, England) 343 (8910), S. 1405–1410.
- 7 Ferlay, J.; Parkin, D. M.; Steliarova-Foucher, E. (2010): Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. In: 46 (4), S. 765–781. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.12.014.
- 8 Siegel, Rebecca; Naishadham, Deepa; Jemal, Ahmedin (2012): Cancer statistics, 2012. In: CA: a cancer journal for clinicians 62 (1), S. 10–29. DOI: 10.3322/caac.20138.
- 9 Renz-Polster, Herbert; Krautzig, Steffen; Bätge, Boris; Stoll, Matthias (Hg.) (2013): Basislehrbuch Innere Medizin. Kompakt - greifbar - verständlich; [Plus im Web, mediscript]. 5. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer., S.576- 639
- 10 Buch (Sammelwerk) Böcker, W.; Denk, Helmut; Heitz, Philipp U.; Höfler, Gerald; Kreipe, Hans H.; Moch, Holger (Hg.) (2012): Pathologie. 150 Tabellen; [+ im Web, mediscript]. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier. Online verfügbar unter <http://institut.elsevierelibrary.de/product/pathologie#.UrLeBVPgsVo.>, S. 623- 667.

- 11 Nöckler K.: Langzeitergebnisse und Komplikationen nach der Laserinduzierten Thermotherapie (LITT) hepatischer Metastasen kolorektaler Karzinome. Med.Diss. Greifswald 2007
- 12 Lee, Jeong Min; Rhim, Hyunchul; Han, Joon Koo; Youn, Byung Jai; Kim, Se Hyung; Choi, Byung Ihn (2004): Dual-probe radiofrequency ablation: an in vitro experimental study in bovine liver. In: Investigative radiology 39 (2), S. 89–96. DOI: 10.1097/01.rli.0000105041.12347.4b.
- 13 Ritz, J. P.; Roggan, A.; Isbert, C.; Müller, G.; Buhr, H. J.; Germer, C. T. (2001): Optical properties of native and coagulated porcine liver tissue between 400 and 2400 nm. In: Lasers in surgery and medicine 29 (3), S. 205–212.
- 14 Krasicka-Rohde, Ewa; Zgoda, Frank (2011): Lasersysteme. In: Medizintechnik : Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung ; mit 161 Tabellen. Berlin [u.a.]: Springer, S. 457–475.
- 15 Abdalla, Eddie K.; Vauthey, Jean-Nicolas; Ellis, Lee M.; Ellis, Vickie; Pollock, Raphael; Broglio, Kristine R. et al. (2004): Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. In: Annals of Surgery 239 (6), S. 818–827. DOI: 10.1097/01.sla.0000128305.90650.71.
- 16 Germer, C-T; Buhr, H. J.; Isbert, C. (2005): Nichtoperative Ablation. Möglichkeiten und Grenzen der Ablationsverfahren zur Behandlung von Lebermetastasen unter kurativer Intention. In: Der Chirurg: Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin 76 (6), S. 552-4, 556- 63. DOI: 10.1007/s00104-005-1047-5
- 17 Tacke, J.; Mahnken, A.; Roggan, A.; Günther, R. W. (2004): Multipolar radiofrequency ablation: first clinical results. In: RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 176 (3), S. 324–329. DOI: 10.1055/s-2004-812723.
- 18 Vogl, Thomas Josef; Wissniowski, Thaddäus T.; Naguib, Nagy N. N.; Hammerstingl, Renate M.; Mack, Martin G.; Münch, Sabine et al. (2009): Activation of tumor-specific T lymphocytes after laser-induced thermotherapy in patients with colorectal liver metastases. In: Cancer immunology, immunotherapy: CII 58 (10), S. 1557–1563. DOI: 10.1007/s00262-009-0663-1.
- 19 Vogl, Thomas J.; Farshid, Parviz; Naguib, Nagy N. N.; Darvishi, Abbas; Bazrafshan, Babak; Mbalisike, Emmanuel et al. (2014): Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies. In: La Radiologia medica 119 (7), S. 451–461. DOI: 10.1007/s11547-014-0415-y.

- 20 Oshowo, A.; Gillams, A.; Harrison, E.; Lees, W. R.; Taylor, I. (2003): Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. In: The British journal of surgery 90 (10), S. 1240–1243. DOI: 10.1002/bjs.4264.
- 21 Vogl, Th J.; Straub, R.; Zangos, S.; Mack, M. G.; Eichler, K. (2004): MR- guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver tumours: experimental and clinical data. In: International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group 20 (7), S. 713- 724.
- 22 Dick, E. A.; Joarder, R.; Jode, M. de; Taylor-Robinson, S. D; Thomas, H. C.; Foster, G. R.; Gedroyc, W. M. W. (2003): MR-guided laser thermal ablation of primary and secondary liver tumours. In: Clinical radiology 58 (2), S. 112–120.
- 23 Christophi, Christopher; Nikfarjam, Mehrdad; Malcontenti-Wilson, Caterina; Muralidharan, Vijayaragavan (2004): Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. In: World journal of surgery 28 (10), S. 987–994. DOI: 10.1007/s00268-004-7202-1.
- 24 Ritz, J-P; Lehmann, K. S.; Zurbuchen, U.; Wacker, F.; Brehm, F.; Isbert, C. et al. (2007): Improving laser-induced thermotherapy of liver metastases--effects of arterial microembolization and complete blood flow occlusion. In: European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 33 (5), S. 608–615. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.02.028.
- 25 Pech, M.; Wieners, G.; Freund, T; Dudeck, O; Fischbach, F.; Ricke, J; Seemann, M. D. (2007): MR-guided interstitial laser thermotherapy of colorectal liver metastases: efficiency, safety and patient survival. In: European journal of medical research 12 (4), S. 161–168.
- 26 Eickmeyer, F.; Schwarzmaier, H-J; Müller, F. P.; Nakic, Z.; Yang, Q.; Fiedler, V. (2008): Langzeitüberleben nach laserinduzierter interstitieller Thermotherapie kolorektaler Lebermetastasen--ein Vergleich erster klinischer Erfahrungen mit aktuellen Behandlungsergebnissen. In: RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 180 (1), S. 35–41. DOI: 10.1055/s-2007-963565.
- 27 Puls, Ralf; Langner, Soenke; Rosenberg, Christian; Hegenscheid, Katrin; Kuehn, Jens Peter; Noeckler, Kai; Hosten, Norbert (2009): Laser ablation of liver metastases from colorectal cancer with MR thermometry: 5-year survival. In: Journal of vascular and interventional radiology: JVIR 20 (2), S. 225–234. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.10.018.
- 28 Vogl, Thomas J.; Straub, Ralf; Eichler, Katrin; Söllner, Oliver; Mack, Martin G. (2004): Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local

- tumor control rate and survival data. In: Radiology 230 (2), S. 450–458. DOI: 10.1148/radiol.2302020646.
- 29 Solbiati, L.; Livraghi, T; Goldberg, S. N; Ierace, T; Meloni, F.; Dellanoce, M. et al. (2001): Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. In: Radiology 221 (1), S. 159–166. DOI: 10.1148/radiol.2211001624.
- 30 Vogl, Thomas J.; Straub, Ralf; Eichler, Katrin; Woitaschek, Dirk; Mack, Martin G. (2002): Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). In: Radiology 225 (2), S. 367–377. DOI: 10.1148/radiol.2252011171.
- 31 Baere, T. de; Elias, D; Dromain, C; Din, M. G.; Kuoch, V.; Ducreux, M. et al. (2000): Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. In: AJR. American journal of roentgenology 175 (6), S. 1619–1625. DOI: 10.2214/ajr.175.6.1751619.
- 32 Mensel, B.; Weigel, C; Heidecke, C-D; Stier, A.; Hosten, N. (2005): Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebertumoren in zentraler Lokalisation: Ergebnisse und Komplikationen. In: RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 177 (9), S. 1267–1275. DOI: 10.1055/s-2005-858329.
- 33 Knobloch G.: Die laserinduzierte Thermotherapie im offenen Hochfeld- MRT: Evaluierung eines miniaturisierten Applikatorsystems. Med. Diss. Berlin 2011
- 34 Amin, Z.; Donald, J. J.; Masters, A.; Kant, R.; Steger, A. C; Bown, S. G.; Lees, W. R. (1993): Hepatic metastases: interstitial laser photocoagulation with real-time US monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. In: Radiology 187 (2), S. 339–347. DOI: 10.1148/radiology.187.2.8475270.
- 35 Nolsoe, C., Torp- Pedersen, S., Olldag, E., Holm, H.H., Bare fiber low power Nd: YAG laser interstitial hyperthermia. Comparison between diffuser tip and non- modified tip, an in vitro study. Las. Med. Sci.7 (1992):1-7
- 36 Masters, A. Steger, A. C.; Bown, S. G. (1991): Role of interstitial therapy in the treatment of liver cancer. In: The British journal of surgery 78 (5), S. 518- 523.
- 37 Masters, A.; Bown, S. G. (1992): Interstitial laser hyperthermia. In: Seminars in surgical oncology 8(4), S. 242- 249.
- 38 Masters, A.; Steger, A. C.; Lees, W. R.; Walmsley, K. M.; Bown, S. G. (1992): Interstitial laser hyperthermia: a new approach for treating liver metastases. In: British journal of cancer 66 (3), S. 518- 522

- 39 Frank,F.,Hessel,S.,Technische Voraussetzungen für die interstitielle Thermotherapie mit dem Nd:YAG- Laser. *Lasermedizin*.10 (1990):36- 40.
- 40 Hessel,S. Frank,F. Technical prerequisites for the interstitial thermotherapy using the Nd:YAG laser. *Proc. SPIE*.1201 (1990): 233- 238.
- 41 Hillegersberg,R., Van Straveren,H.J., Korth,W.J., Zondervan,P.E., Terpstra, O.T., Interstitial Nd:YAG laser coagulation with a cylindrical diffusing fiber tip in experimental liver metastases.*Las.Surg. Med.* 14 (1994):124- 138.
- 42 Hillegersberg,R., Cylindrical diffusing fiber- tip for intestinal coagulation. In: Müller,G., Roggan,A., (Hrsg.), *Laser- induced interstitial Thermotherapy*. Bellingham: SPIE Press (1995): 195- 211
- 43 Roggan,A., Albrecht,D., Berlien,H.P., Beuthan,J., Germer,C., Koch,H., Wodrich,W., Müller,G., Development of an application set for intraoperative and percutaneous laser- induced interstitial Thermotherapy (LITT).*SPIE*.Vol.2327 (1994):2503- 2620.
- 44 Roggan,A., Albrecht,D., Berlien,H.P., Beuthan,J., Fuchs,B., Germer,C., Mesecke,V., Rheinbaben,I., Rygiel,R., Schröder,S., Müller,G., Application equipment for intraoperative and percutaneous laser- induced interstitial thermotherapy. In: Müller,G., Roggan,A., (Hrsg.), *Laser- induced Interstitial Thermotherapy*. Bellingham: SPIE Press (1995): 224- 248.
- 45 Schwarzmaier, H.J., Goldbach, T., Kaufmann,R., Ulrich,F., Bettag,M., Kahn,T., New applicators for the laser induced interstitial thermotherapy. *Minimal Invasive Medizin*.5 (1994): 32- 35
- 46 Schwarzmaier,H.J., Kaufmann,R., Kahn,T.H., Ulrich,F., Applicators for the Laser- Induced Interstitial Thermo- Therapy- Basic Considerations and new developments. In: Müller,G., Roggan, A., (Hrsg.), *Laser- Induced Interstitial Thermotherapy*. Bellingham: SPIE Press (1995): 249- 262.
- 47 Zhang, Yan-Rong; Fang, Ling-Yun; Yu, Cheng; Sun, Zhen-Xing; Huang, Yan; Chen, Juan et al. (2015): Laser-induced interstitial thermotherapy via a single-needle delivery system: Optimal conditions of ablation, pathological and ultrasonic changes. In: *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban* 35 (4), S. 579–584. DOI: 10.1007/s11596-015-1474-6.
- 48 Bazrafshan, Babak; Hübner, Frank; Farshid, Parviz; Hammerstingl, Renate; Paul, Jijo; Vogel, Vitali et al. (2014): Temperature imaging of laser-induced thermotherapy (LITT) by

- MRI: evaluation of different sequences in phantom. In: Lasers in medical science 29 (1), S. 173–183. DOI: 10.1007/s10103-013-1306-5.
- 49 Kickhefel, Antje; Rosenberg, Christian; Weiss, Clifford R.; Rempp, Hansjörg; Roland, Joerg; Schick, Fritz; Hosten, Norbert (2011): Clinical evaluation of MR temperature monitoring of laser-induced thermotherapy in human liver using the proton-resonance-frequency method and predictive models of cell death. In: Journal of magnetic resonance imaging: *JMRI* 33 (3), S. 704–712. DOI: 10.1002/jmri.22499.
- 50 Wells, Shane A.; Hinshaw, J. Louis; Lubner, Meghan G.; Ziemlewicz, Timothy J.; Brace, Christopher L.; Lee, Fred T. (2015): Liver Ablation: Best Practice. In: Radiologic clinics of North America 53 (5), S. 933–971. DOI: 10.1016/j.rcl.2015.05.012.
- 51 Kühn, J. P.; Puls, R.; Wallaschowski, H.; Heidecke, C. D.; Rosenberg, C.; Hosten, N. (2008): Charakteristik von Koagulationsnekrosen nach laserinduzierter Thermotherapie in der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomografie und deren Einfluss auf den Therapieerfolg. In: RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 180 (9), S. 816–820. DOI: 10.1055/s-2008-1027478.
- 52 Nikfarjam, Mehrdad; Malcontenti-Wilson, Caterina; Christophi, Christopher (2005): Focal hyperthermia produces progressive tumor necrosis independent of the initial thermal effects. In: Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 9 (3), S. 410–417. DOI: 10.1016/j.gassur.2004.07.008.
- 53 Zwiener, I., Blettner, M., Hommel, G. (2011): Überlebenszeitanalyse, Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen (15), Deutsches Ärzteblatt Int 2011; 108(10): 163-9. DOI:10.3238/arztebl.2011.0163.
- 54 Baden, H.; Andersen, B. (1975): Survival of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. In: Scandinavian journal of gastroenterology 10 (2), S. 221–223.
- 55 Bengtsson, G.; Carlsson, G.; Hafström, L.; Jönsson, P. E. (1981): Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. In: American journal of surgery 141 (5), S. 586–589.
- 56 Khatri, Vijay P.; Chee, Karen G.; Petrelli, Nicholas J. (2007): Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. In: Surgical oncology 16 (1), S. 71–83. DOI: 10.1016/j.suronc.2007.05.001.
- 57 Fong, Y.; Fortner, J.; Sun, R. L.; Brennan, M. F.; Blumgart, L. H. (1999): Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. In: Annals of Surgery 230 (3), 309-18; discussion 318-21.

- 58 Charnsangavej, Chusilp; Clary, Bryan; Fong, Yuman; Grothey, Axel; Pawlik, Timothy M.; Choti, Michael A. (2006): Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. In: *Annals of surgical oncology* 13 (10), S. 1261–1268. DOI: 10.1245/s10434-006-9023-y.
- 59 Choti, Michael A.; Sitzmann, James V.; Tiburi, Marcelo F.; Sumetchotimetha, Wuthi; Rangsin, Ram; Schulick, Richard D. et al. (2002): Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. In: *Annals of Surgery* 235 (6), S. 759–766.
- 60 Mutsaerts, Eduard L. A. R.; van Ruth, Serge; Zoetmulder, Frans A. N.; Rutgers, Emiel J. T.; Hart, Augustinus A. M.; van Coevorden, Frits (2005): Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10-year single-institute experience. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 9 (2), S. 178–186. DOI: 10.1016/j.gassur.2004.06.005.
- 61 Matsumata, T.; Taketomi, A.; Kawahara, N.; Higashi, H; Shirabe, K.; Takenaka, K. (1995): Morbidity and mortality after hepatic resection in the modern era. In: *Hepato-gastroenterology* 42 (5), S. 456–460.
- 62 Doci, R.; Gennari, L.; Bignami, P.; Montalto, F.; Morabito, A.; Bozzetti, F.; Bonalumi, M. G. (1995): Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer. In: *The British journal of surgery* 82 (3), S. 377–381.
- 63 Scheele, J.; Stang, R.; Altendorf-Hofmann, A.; Paul, M. (1995): Resection of colorectal liver metastases. In: *World journal of surgery* 19 (1), S. 59–71.
- 64 Correa-Gallego, Camilo; Fong, Yuman; Gonen, Mithat; D'Angelica, Michael I.; Allen, Peter J.; DeMatteo, Ronald P. et al. (2014): A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. In: *Annals of surgical oncology* 21 (13), S. 4278–4283. DOI: 10.1245/s10434-014-3817-0.
- 65 Liang, Ping; Dong, Bao-wei; Yu, Xiao-ling; Yu, De-jiang; Feng, Lei; Gao, Yong-yan et al. (2006): Evaluation of long-term therapeutic effects of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of liver metastases. In: *Zhonghua yi xue za zhi* 86 (12), S. 806–810.
- 66 Shibata, T.; Niinobu, T.; Ogata, N.; Takami, M. (2000): Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. In: *Cancer* 89 (2), S. 276–284.
- 67 Lorentzen, T.; Skjoldbye, B. O.; Nolsoe, C. P. (2011): Microwave ablation of liver metastases guided by contrast-enhanced ultrasound: experience with 125 metastases in 39 patients. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 32 (5), S. 492–496. DOI: 10.1055/s-0029-1246002.



- 68 Martin, Robert C. G.; Scoggins, Charles R.; McMasters, Kelly M. (2010): Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. In: *Annals of surgical oncology* 17 (1), S. 171–178. DOI: 10.1245/s10434-009-0686-z.
- 69 Liang, Ping; Wang, Yang; Yu, XiaoLing; Dong, Baowei (2009): Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation--complications among cohort of 1136 patients. In: *Radiology* 251 (3), S. 933–940. DOI: 10.1148/radiol.2513081740.
- 70 Ricke, Jens; Wust, Peter; Stohlmann, Anna; Beck, Alexander; Cho, Chie Hee; Pech, Maciej et al. (2004): CT-gesteuerte Brachytherapie. Eine neue perkutane Technik zur interstitiellen Ablation von Lebermetastasen. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 180 (5), S. 274–280. DOI: 10.1007/s00066-004-1179-4.
- 71 Pech, M.; Werk, M.; Beck, A.; Stohlmann, A.; Ricke, J. (2002): Systemkonstanz und Energieverteilung bei Laser-induzierter interstitieller Thermotherapie (LITT). In: *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 174 (6), S. 754–760. DOI: 10.1055/s-2002-32217.
- 72 Ricke, Jens; Wust, Peter; Wieners, Gero; Hengst, Susanne; Pech, Maciej; Lopez Hänninen, Enrique; Felix, Roland (2005): CT-guided interstitial single-fraction brachytherapy of lung tumors: phase I results of a novel technique. In: *Chest* 127 (6), S. 2237–2242. DOI: 10.1378/chest.127.6.2237.
- 73 Isbert, Christoph; Ritz, Jörg-Peter; Roggan, André; Schuppan, Detlef; Ajubi, Navid; Buhr, Heinz Johannes et al. (2007): Laser-induced thermotherapy (LITT) elevates mRNA expression of connective tissue growth factor (CTGF) associated with reduced tumor growth of liver metastases compared to hepatic resection. In: *Lasers in surgery and medicine* 39 (1), S. 42–50. DOI: 10.1002/lsm.20448.
- 74 Wiggermann, Philipp; Puls, Ralf; Vasilj, Andrej; Sieroń, Dominik; Schreyer, Andreas G.; Jung, Ernst-Michael et al. (2012): Thermal ablation of unresectable liver tumors: factors associated with partial ablation and the impact on long-term survival. In: *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 18 (2), CR88-92.
- 75 Vogl, T. J.; Zegelman, A.; Bechstein, W. O.; Zeuzem, S.; Zangos, S. (2013): Therapie von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms: Übersicht der hyperthermen Ablationsverfahren. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 138 (15), S. 792–798. DOI: 10.1055/s-0032-1332997.

## 8. Anhänge

### 8.1. Bildanhang

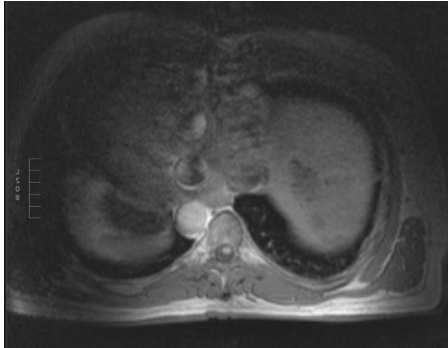


Abb. 43: Patient 1, männlich  
MRT in T1- Wichtung, Darstellung einer  
hepatischen Metastase vor LITT



Abb. 44: Patient 1, männlich  
CT Abdomen,  
Darstellung nach Platzierung der Laser

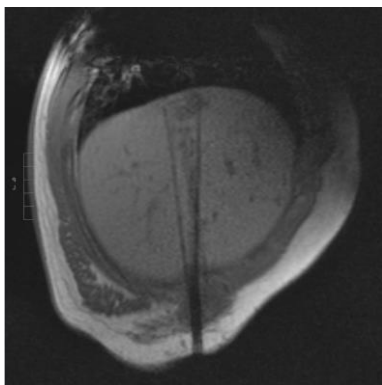


Abb.45: Patient 1, männlich  
MRT in T1- Wichtung, nativ  
Darstellung Platzierung Schleuse und Katheter

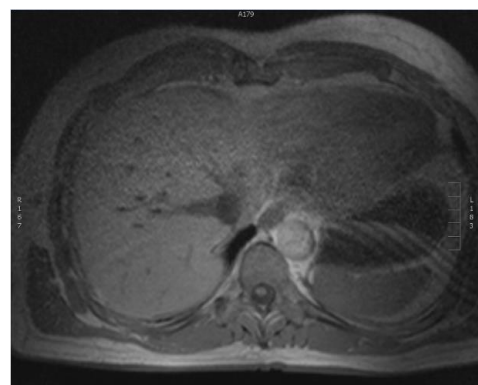


Abb. 46: Patient 1, männlich  
MRT in T1- Wichtung  
Nekrose unter LITT

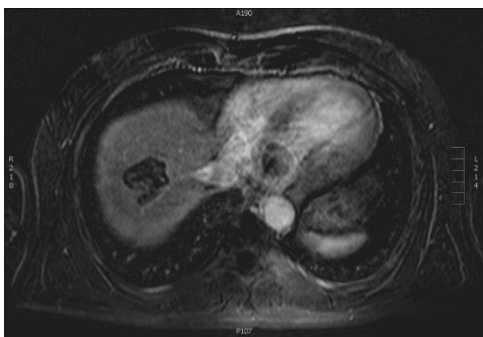


Abb.47: Patient 1, männlich  
MRT in T2- Wichtung  
Darstellung der Nekrose am Folgetag



Abb.48: Patient 1, männlich  
MRT in T1- Wichtung  
Darstellung der Nekrose am Folgetag



Abb.49: Patient 2, weiblich  
CT Abdomen, nativ  
Darstellung der Metastase vor LITT



Abb. 50: Patient 2, weiblich  
CT Abdomen, nativ  
Darstellung der Metastase unter LITT



Abb.51: Patient 2, weiblich  
CT Abdomen  
Darstellung der Nekrose nach LITT am Folgetag

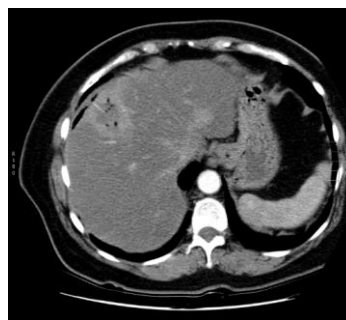


Abb. 52: Patient 2, weiblich  
CT- Abdomen  
Darstellung der Nekrose am Folgetag, II

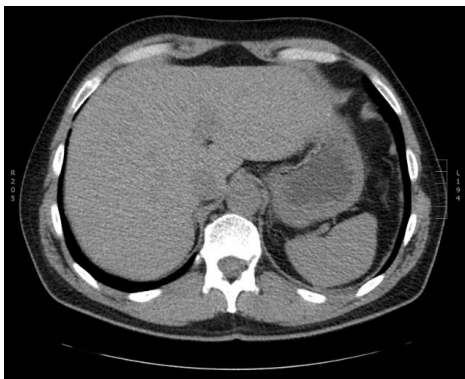


Abb.53: Patient 3, männlich  
CT Abdomen nativ  
Darstellung der Metastase vor LITT



Abbildung 54: Patient 3, männlich  
CT Abdomen,  
Platzierung der Schleuse/ des Kathetersystems

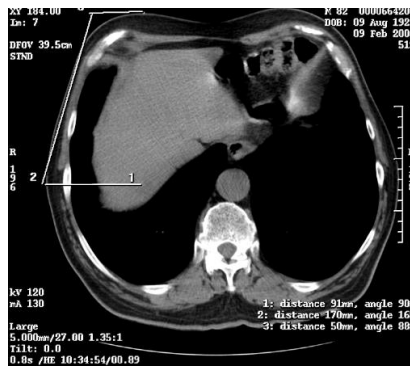


Abb.55 Patient 3, männlich  
CT Abdomen  
Planung der Platzierung der Katheter



Abb.56 Patient 3, männlich  
CT- Abdomen  
Ausmessen der Nekrose am Folgetag

## **8.2. Danksagung**

An erster Stelle gilt mein Dank meinen Eltern, die mich unermüdlich unterstützt und motiviert haben. Sie haben mich nicht nur bei der Bearbeitung meiner Promotion unterstützt, sondern mich kontinuierlich auf dem Weg durch mein Studium begleitet. Ohne sie wäre ich weder beruflich, noch persönlich dort, wo ich mich heute befinde.

Zudem gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Kirsch für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Weiterhin gilt mein tief empfundener Dank Herrn Prof. Dr. med J.-F. Chenot und Herrn Prof. Dr. Th. Kohlmann für ihre freundliche Unterstützung und Beratung bei der Themenfindung und dafür, dass ich von Ihnen bei der Suche nach einem neuen Doktorvater unterstützt wurde. Ohne sie hätte diese Doktorarbeit nicht verschriftlicht werden können.

Zudem möchte ich Herrn Prof. Dr. rer. nat L. Kaderali, Direktor des Institutes für Bioinformatik Greifswald, für die methodische Unterstützung danken.

Mein Dank gilt zudem Herrn Dipl.- Ing. B. Plessow. Ohne Herrn Dipl.- Ing. Plessow wäre es mir weit weniger möglich gewesen technische Grundlagen der LITT erklären zu können.